

Aus der Klinik für Neurochirurgie

Geschäftsführender Direktor: Herr Professor Dr. med. Christopher Nimsky

des Fachbereichs Medizin des Universitätsklinikums Marburg

KONTRASTVERSTÄRKTE ULTRASCHALL- VENTRIKULOGRAPHIE BEI KRITISCH KRANKEN NEUROCHIRURGISCHEN INTENSIVPATIENTEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von
Johanna Luisa Helm-Lacourt, geborene Helm, aus Mainz

Marburg 2017

Angenommen vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg am 18. Mai 2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Professor Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Herr Professor Dr. med. Christopher Nimsky

Korreferentin: Frau Professor Dr. med. Susanne Knake

1 INHALT

2	Verwendete Abkürzungen.....	4
3	Einleitung.....	5
3.1	Problemstellung.....	5
3.2	Ziele der Arbeit.....	5
3.3	Liquor und Ventrikel.....	6
3.3.1	Historischer Hintergrund.....	6
3.3.2	Anatomie und Physiologie	7
3.3.3	Der Hydrozephalus	9
3.3.4	Therapie des Hydrozephalus	12
3.4	Die Externe Ventrikeldrainage	12
3.4.1	Einbringen und Entwöhnung von der Externen Ventrikeldrainage.....	12
3.4.2	Infektionsgefahr bei einliegender Externer Ventrikeldrainage	14
4	Methodenvergleich	17
4.1	Die Computertomographische Ventrikulographie	17
4.1.1	Durchführung der Untersuchung.....	17
4.1.2	Strahlenbelastung der Computertomographie	18
4.1.3	Intrahospitaler Transport kritisch kranker Patienten	19
4.2	Die CEUS-Ventrikulographie.....	21
4.2.1	Einführung in den Ultraschall.....	22
4.2.2	Die Ultraschallkontrastverstärker und Harmonic Imaging.....	26
4.2.3	SonoVue	29
5	Materialien und Methodik	32
5.1	Patientenkollektiv	32
5.2	Teil 1: Darstellung des Ventrikelsystems und der Liquorzirkulation im Ultraschall.....	34
5.2.1	Untersuchungsablauf	34
5.2.2	Geräte und Materialien.....	35
5.2.3	Parameter der bildgebenden Untersuchungen	35
5.2.4	Datenscreening	36
5.3	Teil 2: Liquordiagnostik und Laboruntersuchung.....	36
5.3.1	Untersuchungsablauf	36
5.3.2	Parameter der Liquoruntersuchung und Serologischen Diagnostik.....	36
5.3.3	Datenscreening	37
5.4	Datenauswertung	39
5.5	Kasuistiken.....	39
5.5.1	Patientin 1, Fall 1 und 2.....	39

5.5.2	Patientin 2, Fall 3	41
5.5.3	Patientin 3, Fall 4	43
5.5.4	Patient 4, Fall 5	43
5.5.5	Patient 5, Fall 6	44
5.5.6	Patient 6, Fall 7	45
5.5.7	Patient 7, Fall 8	46
5.5.8	Patientin 8, Fall 9	47
5.5.9	Patient 9, Fall 10 und 11	48
5.5.10	Patient 10, Fall 12	49
5.5.11	Patientin 11, Fall 13 und 14	50
5.5.12	Patient 12, Fall 15	52
5.5.13	Patient 13, Fall 16	52
6	Ergebnisse	54
6.1	Teil 1 Darstellung des Ventrikelsystems und der Liquorzirkulation im Ultraschall 54	
6.1.1	Nativ-Ultraschall	54
6.1.2	Kranielle Computertomographie	54
6.1.3	CEUS-Ventrikulographie	56
6.1.4	Exemplarisches Bildmaterial DER ceus-vENTRIKULOGRAPHIE	58
6.2	Teil 2 Liquordiagnostik und Labordiagnostik	60
6.2.1	Grafische Darstellung der zeitlichen Verläufe der Paramater	61
6.3	Kosten-Wirksamkeits-Analyse	66
7	Diskussion	69
7.1	Ergebnisdiskussion	69
7.1.1	Teil 1 Darstellung des Ventrikelsystems und der Liquorzirkulation im Ultraschall	69
7.1.2	Teil 2 Liquordiagnostik und Labordiagnostik	74
7.2	Methodenkritik	82
7.2.1	Teil 1 Darstellung des Ventrikelsystems und der Liquorzirkulation im Ultraschall	82
7.2.2	Teil 2 Liquordiagnostik und Labordiagnostik	82
7.3	Einbettung in die Literatur	84
7.4	Schlussfolgerung und Ausblick	84
8	Zusammenfassung	86
8.1	Zusammenfassung	86
8.2	Abstract	87
9	Anhang	90
9.1	Literaturverzeichnis	90
9.2	Formelverzeichnis	96

9.3	Abbildungsverzeichnis.....	96
9.4	Tabellenverzeichnis	96
9.5	Verzeichnis der akademischen Lehrer	97
9.6	Danksagung.....	98

2 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

BBB	Blut-Hirn-Schranke [Blood Brain Barrier]
cCT	kranielle Computertomographie
CEUS	Kontrastverstärkter Ultraschall [Contrast Enhanced Ultrasound]
CRP	C-reaktives Protein
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intrakranieller Druck [Intracranial Pressure]
ICU	Intensivstation [Intensive care unit]
IVB	Intraventrikuläre Blutung
KM	Kontrastmittel
LD	Lumbaldrainage
LLak	Liquorlaktat
LPrt	Liquorprotein
LZZ	Liquorzellzahl
MI	Mechanischer Index
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTA	Medizinisch technische_r Assistent_in
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Milisievert
NCH	Neurochirurgisch
SAB	Subarachnoidale Blutung
SD	Standardabweichung
UKV	Ultraschallkontrastverstärker
US	Ultraschall
VN	Ventrikelniveau
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer- Shunt

3 EINLEITUNG

3.1 PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Verfahren der bildgebenden Darstellung der Ventrikel und der Liquorzirkulation mittels der kontrastverstärkten Ultraschall-Ventrikulographie (CEUS-Ventrikulographie). Die intravasale Applikation von Ultraschallkontrastverstärkern (UKVs) wird bereits in zahlreichen Anwendungsgebieten mit Erfolg praktiziert (Catala et al., 2007; Piscaglia et al., 2012; Valentino, Pavlica, Maria, Labate, & Lima, 2008). Bislang noch nicht erforscht und erprobt war die intraventrikuläre Applikation des Kontrastverstärkers SonoVue® zur Darstellung der Liquorzirkulation. Dies ist erstmalig in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg geschehen. Erste Untersuchungsergebnisse wurden hier bereits von Becker et al. publiziert (A. Becker, Kuhnt, Bakowsky, & Nimsky, 2012). Die Daten weiterer 13 Patienten werden im Rahmen dieser Dissertation vorgestellt und ausgewertet.

Um die Ventrikel und die Liquorzirkulation darzustellen, ist die gegenwärtige Methode der Wahl eine kranielle Computertomographie (cCT) mit Ventrikulographie, die der Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels (KM) bedarf. Mit der Entwicklung der CEUS-Ventrikulographie glauben wir ein ebenbürtiges Verfahren zur Hand zu haben, das dabei mit weniger Risiken und Nachteilen behaftet ist.

3.2 ZIELE DER ARBEIT

Die Dissertation soll belegen, dass mittels der CEUS-Ventrikulographie die Darstellung der Liquorräume und die der Liquorzirkulation sicher gelingt.

Bei den Patienten dieser Fallserie wurde, sofern die CEUS-Ventrikulographie erfolgreich war, keine KM-cCT Ventrikulographie durchgeführt. Elektiv wurde bei allen Patienten mindestens ein nativ cCT vor Entlassung angefertigt. Da es sich bei der intraventrikulären Applikation von SonoVue® um einen Off-Label-Use handelt, wurden die gerichtlich bestellten Betreuer der Patienten ausführlich über die Prozedur aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt. Um eventuell auftretende

Nebenwirkungen durch die Applikation von SonoVue® zu registrieren, wurden zusätzlich die Liquorzusammensetzung, die laborchemischen Entzündungsparameter und die Körpertemperatur in einem Zeitraum von fünf Tagen vor der CEUS-Untersuchung mit der in einem Zeitraum von fünf Tagen nach der CEUS-Ventrikulographie verglichen.

Ferner schließt sich eine Analyse an, die den finanziellen und zeitlichen Aufwand einer KM-cCT Ventrikulographie mit dem einer CEUS-Ventrikulographie vergleicht.

3.3 LIQUOR UND VENTRIKEL

3.3.1 HISTORISCHER HINTERGRUND

Der Hydrozephalus ist ein Krankheitsbild, das seit jeher das Interesse der Wissenschaft auf sich gezogen hat (vergleiche hierzu Kretschmer (Kretschmer, 1971) und Milhorat (Milhorat, 1987)). Bereits Hippokrates (um 460 bis um 370 v. Chr.) erwähnt das klinische Erscheinungsbild des sogenannten Wasserkopfes. In den folgenden Jahrhunderten widmeten sich zahlreiche Gelehrte, Künstler und Wissenschaftler der Erforschung dieses Krankheitsbildes. Beeindruckende Zeichnungen von Leonardo da Vinci aus dem frühen 16. Jahrhundert zeigen die menschlichen Ventrikel. Wenig später wurden diese Darstellungen von Jakobus Sylvius ergänzt.

Trotz zunehmender Erkenntnisse über die Anatomie blieb die Funktion des Liquors weiter unverstanden. Hartnäckig wurde an der Galenischen Lehre aus dem zweiten Jahrhundert nach Christus festgehalten, die unter anderem besagt, dass sich in den menschlichen Körperhöhlen Dämpfe befänden, die erst nach dem Tod kondensierten. Obwohl Albrecht von Haller Mitte des 18. Jahrhunderts durch das Sezieren hunderter Leichen zunehmend Kenntnisse über die Anatomie des menschlichen Körpers erlangte, vertrat er dennoch weiter diese abenteuerliche Ansicht. Denn spätestens seit den Erkenntnissen von William Harvey (1628, zitiert nach (Milhorat, 1987)) war zumindest die Zirkulation des Blutes bewiesen. Cotugno (1764, zitiert nach (Milhorat, 1987)) punktierte den spinalen und kraniellen Liquorraum bei lebenden Patienten und widerlegte durch die Rekrutierung von Liquor endlich die Galenische Lehre. Über 50 Jahre später wurde das bereits vorhandene anatomische Wissen durch die Forschungen von Magendie

(1825, zitiert nach (Milhorat, 1987)) weiter vervollständigt. Obwohl zu diesem Zeitpunkt die Zirkulation des Blutes und der Lymphe gesichertes Wissen war, blieb das Fließverhalten des Liquors weiterhin unverstanden. Erst Harvey Cushing, ein amerikanischer Neurochirurg, prägte 1926 den Begriff der „Dritten Zirkulation“. Er postulierte, dass der Liquor, ebenso wie Blut und Lymphe, zirkuliert. Dies bedeutete eine radikale Abwendung von der bis dahin angenommenen These, der Fluss des Liquors verhalte sich wie Ebbe und Flut. Sein ehemaliger Schüler, Walter E. Dandy, der an eben dieser These festhielt, hatte bereits 1910 in tierexperimentellen Studien bewiesen, dass der Liquor von den Seitenventrikeln über den dritten und vierten Ventrikel in den Subarachnoidalraum übertritt. Er verstopfte hierzu den Aquaeductus mesencephali von Hunden und beobachtete, dass die proximal des Abflusshindernisses liegenden Ventrikel sich erweiterten und mit Flüssigkeit anfüllten. Trotz dieses wichtigen Ergebnisses soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass aufgrund einer wissenschaftlich nicht korrekten Studie und Behauptung Dandys (1919, zitiert nach (Milhorat, 1987)), der bei einem Hund die Plexus entfernt hatte und den vermeintlichen Kollaps der Ventrikel beschrieb, das OP-Verfahren der Entfernung der Plexus bei Hydrozephalus-Patienten fälschlicherweise für Jahrzehnte Praxis wurde. Erst das wiederholte Versagen dieser Prozedur führte zur Abkehr von diesem Verfahren (Ingraham und Matson, 1954, zitiert nach (Milhorat, 1987)).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Forschungen von Cushing und Dandy einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquors geliefert haben und in vielen Teilen auch heutzutage noch anerkannt sind.

3.3.2 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE

Der Liquor cerebrospinalis ist eine klare, farblose und zellarme Flüssigkeit, die zum Großteil vom Plexus choroideus gebildet wird. Er zirkuliert in einem geschlossenen System aus in Verbindung stehenden Hohlräumen, dem inneren und äußeren Liquorsystem. Das innere Liquorsystem wird von vier Ventrikeln gebildet: den paarigen Seitenventrikeln und den unpaaren dritten und vierten Ventrikeln. Die Seitenventrikel kommunizieren mit dem dritten Ventrikel über die Foramina interventrikuläre (Foramina Monroi), der dritte Ventrikel wiederum

steht über den schmalen Aquaeductus mesencephali mit dem vierten Ventrikel in Verbindung. Der vierte Ventrikel öffnet sich über die paarigen Aperturae laterales (Foramina Luschkae) und den unpaaren Apertura mediana (Foramen Magendii) in das äußere Liquorsystem, den Subarachnoidalraum (Vergleiche hierzu „Neuroanatomie, Struktur und Funktion“ von Trepel (Trepel, 2012). Der vierte Ventrikel setzt sich im streckenweise verödeten Canalis centralis des Rückenmarks fort (Forssmann & Heym, 1985).

Beim Liquor cerebrospinalis handelt es sich um ein aus den Blutgefäßen des Plexus choroideus abgepresstes Ultrafiltrat. Die Plexus setzen sich aus arteriovenösen Gefäßkonvoluten zusammen, die sich in jedem Ventrikel befinden. Das Blut in den Plexus wird hierbei an der Blut-Liquor-Schranke filtriert. Die Blut-Liquor-Schranke besteht aus Kapillarendothel, Basalmembran und Plexusepithel. Das Kapillarendothel ist dabei gefenstert und somit durchlässig für Wasser, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. (Gressner & Arndt, 2007; Schünke, Schulte, & Schumacher, 2012; Trepel, 2012).

Der größte Teil der Liquorproduktion findet in den Seitenventrikeln statt. Zu einem kleinen Teil wird der Liquor auch von dem die Ventrikel auskleidenden Ependym produziert. Die insgesamt 150 Milliliter Liquorflüssigkeit befinden sich zu 80 % im äußeren und zu 20 % im inneren Liquorraum. Der Liquor wird täglich bis zu vier Mal ausgetauscht, sodass insgesamt ca. 500 ml täglich produziert werden (Trepel, 2012). Die Produktionsrate hängt von folgenden Faktoren ab: Durchblutung, Flussgeschwindigkeit, aktiven Transportvorgängen, intrakraniellen Druckverhältnissen und dem osmotischen Gradienten (Brock M. & H., 1984; Reiber, 2006).

Aus dem Subarachnoidalraum wird der Liquor hauptsächlich über die Granulationes arachnoideae in die venösen Blutleiter der Dura mater druckabhängig drainiert (Schirmer, 2005). Unter physiologischen Bedingungen wird davon ausgegangen, dass Liquorproduktion und Liquorabsorption im Gleichgewicht stehen. Die Liquorabsorption hängt zum einen von der Druckdifferenz im Liquorraum und dem venösen Kompartiment und zum anderen vom Abflusswiderstand ab (Piek, 1999a).

$$I_{abs} = \frac{P_{CSF} - P_{Sinus}}{R}$$

I_{abs} = Liquorabsorptionsrate, P_{CSF} = Liquordruck, P_{Sinus} = Sinusdruck,

R = Abflusswiderstand

(Piek, 1999b)

FORMEL 1 LIQUORABSORPTIONSRATE

Im Bereich der Schädelbasis und im Wirbelkanal wird der Liquor zudem entlang der Abgänge der Spinal- und Hirnnerven in venöse Plexus oder Lymphbahnen drainiert (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll, & Wesker, 2006).

Wichtig für die Liquordiagnostik ist die Blut-Liquor-Schrankenfunktion, die durch das Verhältnis der Proteinkonzentrationen in venösem Blut und lumbalem Liquor definiert ist. Die Proteinkonzentration im Liquor ist hierbei abhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Moleküls und der Liquorflussgeschwindigkeit. So steigt bei pathologisch abnehmender Liquorflussgeschwindigkeit die Proteinkonzentration im Liquor an (Reiber, 2006). Physiologisch ist die Konzentration von Proteinen im spinalen Liquor höher als im ventrikulären Liquor (Reiber, 2006; Sommer, Gaul, Heckmann, Neundörfer, & Erbguth, 2002).

Der Liquor cerebrospinalis stellt ein das Gehirn vor Erschütterungen schützendes Flüssigkeitskissen dar. Weiter wird durch die flüssigkeitsbedingte Wirkung des Auftriebs das Gehirn weitestgehend dem Einfluss der Schwerkraft entzogen und eine indirekte Gewichtsreduktion des Gehirns erreicht. So kann das tatsächliche Gewicht des Gehirns von 1500 g auf ein physikalisches Effektivgewicht von 50 g reduziert werden. Zusätzlich ist der Liquor am Stoffwechsel des Zentralen Nervensystems beteiligt (Trepel, 2012).

3.3.3 DER HYDROZEPHALUS

Nach Definition wird von einem Hydrozephalus „bei einer klinisch symptomatischen Zunahme des Liquorvolumens auf Kosten von Hirngewebe und Blutvolumen“ gesprochen (Kunz, 2005).

Um sich die Pathophysiologie der Liquorzirkulationsstörung mit konsekutivem Hydrozephalus vor Augen zu führen, kann sich der Monro-Kellie-Doktrin bedient werden. Sie besagt, dass die Summe der Volumina der sich im Schädel befindlichen Kompartimente - Blut, Liquor und Hirngewebe - stets konstant ist. Nimmt das

Volumen eines dieser Kompartimente zu oder kommt im Rahmen einer Raumforderung ein viertes Kompartiment hinzu, so resultiert zwangsläufig die Volumenabnahme der anderen Kompartimente (Kunz, 2005).

$$V_T = V_{Blut} + V_{Liquor} + V_{Gewebe}$$

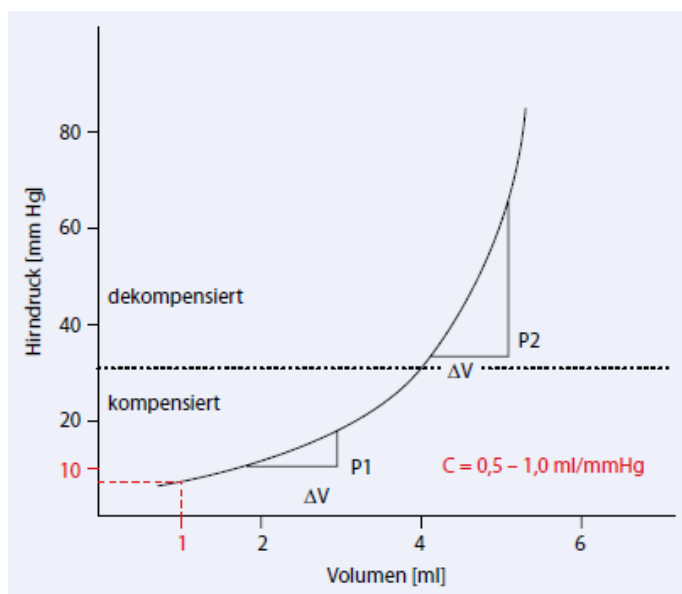
$$V_{Raumforderung} = \Delta V_{Blut} + \Delta V_{Liquor} + \Delta V_{Gewebe}$$

$$V_T = \text{Intrakranielles Gesamtvolumen}$$

(Piek,
1999a)

FORMEL 2 MONRO-KELLIE-DOKTRIN

Nur so kann die Volumenzunahme zunächst kompensiert werden. Erschöpft sich dieser Kompensationsmechanismus, kommt es zum Ansteigen des intrakraniellen Druckes.



(Rickels, 2009)

ABBILDUNG 1 HIRNDRUCKSTEIGERUNG

Als intrakranieller Druck wird hierbei der Flüssigkeitsdruck in Höhe des Foramen Monroi im Seitenventrikel festgelegt. (Piek, 1999b). Beim Erwachsenen beträgt der ICP liegend in Ruhe normalerweise 8-10 mmHg, beim Säugling und im Kindesalter liegt er darunter.

TABELLE 1 NORMWERTE DES INTRAKRANIELLEN DRUCKES

Aktivität	Säugling	Erwachsener
Liegend in Ruhe	6 ± 1 mmHg	10 ± 5 mmHg
Stehend in Ruhe	-5 ± 5 mmHg	-5 ± 5 mmHg

(Aschoff &
Unterberg,
2012)

Änderungen des ICP haben nun direkte Auswirkungen auf die Liquorproduktion und Liquorresorption sowie auf die Durchblutung des Gehirns, da folgender Zusammenhang gilt:

$$CPP = \text{Arterieller Mitteldruck} - ICP$$

(*CPP = cerebral Perfusion Pressure, ICP = Intracranial Pressure*)

(Rickels, 2009)

FORMEL 3 ZEREBRALER PERFUSIONSDRUCK

Unter Heranziehen der Formel 1 „Liquorabsorptionsrate“ aus dem Kapitel „Anatomie und Physiologie“, Seite 8, wird deutlich, dass neben einer Raumforderung weitere Ursachen zu einer ICP-Erhöhung führen können. Zu nennen wären hier eine erhöhte Liquorproduktion, verminderte Liquorabsorption oder ein erhöhter Abflusswiderstand (Piek, 1999a).

Die Einteilung des Hydrozephalus von Dandy und Blackfan (1914, zitiert nach (Kunz, 2005)) wird diesen Pathomechanismen gerecht. Sie unterscheidet den Hydrocephalus occlusus vom Hydrocephalus communicans, denen beiden eine gestörte Liquorzirkulation zugrunde liegt. Beim Hydrocephalus occlusus kommt es zur Verlegung der Abflusswege des Liquors, beim Hydrocephalus communicans dagegen wird der Liquor nicht mehr in ausreichendem Maße resorbiert (Kunz, 2005).

Zum Hydrozephalus führende erworbene Krankheitsbilder sind Schädel-Hirn-Traumata, intrazerebrale Tumore, intrazerebrale (ICB) und intraventrikuläre Blutungen (IVB) sowie subarachnoidale Blutungen (SAB). Diese Erkrankungen führen zu einer Zunahme der intrakraniellen Volumina und damit zur Hirndrucksteigerung. Zudem kann es nach ausgedehnten Subarachnoidalblutungen durch Verklebungen der Arachnoidalzotten zu bleibenden Liquorrückresorptionsstörungen kommen. So wird im Verlauf einer Subarachnoidalblutung in 15-20 % der Fälle eine gestörte Liquorresorption beobachtet, nach schweren Schädel-Hirn-Traumata werden bei bis zu 10 % der Patienten erweiterte Liquorräume nachgewiesen (Grote, 1986). Im Rahmen von intraventrikulären und parenchymatösen Blutungen kann es dagegen zu einem Hydrozephalus occlusus kommen (Böcher-Schwarz & Perneczky, 2005; Grote,

1986; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2011; Kunz, 2005).

3.3.4 THERAPIE DES HYDROZEPHALUS

Bei Betrachtung der Monro-Kellie-Doktrin wird ersichtlich, dass der Hydrozephalus ein Krankheitsbild ist, das rasch therapiert werden muss.

Als Primärtherapie des Hydrozephalus occlusus und Hydrozephalus malresorptivus stellt die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) die einzige Therapie dar, da sie wirksam eine Senkung des ICP gewährleisten kann (Jüttler, 2012). Dies gilt unabhängig von der Ursache der Hirndrucksteigerung. Relative Kontraindikation für das Einbringen einer EVD ist die nicht beherrschbare Blutungsneigung. Zur längerfristigen Ableitung des Liquors kommt die Anlage eines Ventrikuloperitonealen oder -atrialen Shuntes in Betracht (Jüttler, 2012), sofern akute Blutungen und Infekte im Liquorraum ausgeschlossen wurden (Kunz, 2005). Nur beim vorübergehenden Hydrozephalus communicans kann die Anlage einer Lumbaldrainage (LD) in Erwägung gezogen werden (Jüttler, 2012). Hierbei wird zwischen L3/L4 punktiert und ein dünner Silikonschlauch 15 cm in den Subarachnoidalraum vorgeschoben und der Liquor hierüber abgeleitet (Huttner et al., 2007; Huttner, Schwab, & Bardutzky, 2006). Zusätzlich kann die Messung des ICP über die LD erfolgen (Speck et al., 2011).

3.4 DIE EXTERNE VENTRIKELDRAINAGE

3.4.1 EINBRINGEN UND ENTWÖHNUNG VON DER EXTERNEN VENTRIKELDRAINAGE

Bei der Anlage einer externen Ventrikeldrainage handelt es sich um eine häufig durchgeführte neurochirurgische operative Prozedur zur Behandlung von akuten Liquorzirkulationsstörungen. So wurden im Jahr 2013 am Universitätsklinikum Marburg 232 EVDs operativ eingebracht.

Über die EVD kann zum einen Liquor rekrutiert werden, was bei erhöhtem Hirndruck zur raschen Drucksenkung beitragen kann. Sie ermöglicht über das Anschließen des Katheters an einen Druckdom die kontinuierliche Messung des ICPs. Ferner kann der über die Drainage entnommene Liquor der Labordiagnostik

zugeführt werden (Bogdahn, Lau, & Hassel, W. Grad. Eng. Gunreben, G. M.D. Mertens, H. G. M.D. Brawanski, 1992; Lundberg, 1960; Merrem, 1970; Pampus, 1953).

Loco typico für die Anlage einer EVD ist der Kocher'sche Punkt der nicht-dominanten Hemisphäre. Vgl. hierzu „Neurochirurgie-BASICS“ von Dützmann (Dützmann, 2014). Der Kocher'sche Punkt wird folgendermaßen aufgesucht: Nach gründlicher Rasur des Kapillitiums werden ausgehend vom Nasion 12 cm nach occipital abgemessen. Von diesem Punkt aus werden weitere 2,5 cm in Richtung der nicht-dominanten Hemisphäre von der Mittellinie auf Höhe der Kranznaht abgemessen. Einen Zentimeter weiter frontal wird nun das Bohrloch am Kocher'schen Punkt angelegt. Parallel zur Mittellinie wird der Hautschnitt durchgeführt. Blutungsquellen werden koaguliert und Spreizer eingebracht. Sorgfältig wird nun die Galea abgeschabt und das Bohrloch angelegt. Die Dura wird punktförmig koaguliert und durch eine kreuzförmige Inzision eröffnet. Der darunterliegende Kortex wird mit einer bipolaren Pinzette eröffnet.

Mithilfe eines Mandrins wird nun die EVD eingebracht. Zur Orientierung für die Stichrichtung wählt der Operateur die virtuelle Kreuzung einer Linie von anterior nach posterior, ausgehend vom medialen ipsilateralen Augenwinkel, und einer Linie von lateral nach medial, ausgehend vom ipsilateralen Meatus acusticus externus. Entleert sich Liquor, liegt die EVD im Vorderhorn des Seitenventrikels. Das Mandrin wird zurückgezogen und die Drainage noch weitere 1-2 cm Zentimeter vorgeschoben. Bei starken Blutungen im Ventrikelsystem mit Koagulation des Blutes ist es möglich, dass sich kein Liquor rekrutieren lässt. Hier kann ein Anspülen des Katheters Aufschluss über dessen richtige Position geben. Bei fehlender Entleerung von Liquor in einer Tiefe von 6 cm soll die EVD zurückgezogen und der Stichkanal reevaluiert werden (Rickels, 2009).

Neben dem eigentlichen Katheter besteht die EVD aus einem Stundenglas, in dem die stündlich geförderte Liquormenge abgelesen werden kann, einer Entlüftung mit Filter und einem Sammelbeutel. Die EVD wird an einen Druckaufnehmer angeschlossen, über den der intraventrikuläre Druck in mmHg gemessen wird. Als Bezugspunkt für den Druckaufnehmer wird das Foramen Monroi bzw. der Meatus acusticus externus gewählt. Am Drainageschlauch befindet sich ein Drei-Wege-

Hahn, der sowohl die Abnahme von Liquor als auch das Anspülen der EVD ermöglicht. Über die Höhe, in der das Stundenglas befestigt wird, kann die Fördermenge der Drainage reguliert werden. Gemäß dem hydrostatischen Paradoxon ist der Flüssigkeitsspiegel einer Flüssigkeit in einem System aus kommunizierenden Röhren immer gleich hoch. Auch herrscht an allen Punkten über der Flüssigkeit, unabhängig vom Durchmesser des Gefäßes, der gleiche Druck. Je nachdem wie hoch das Stundenglas über dem Bezugspunkt befestigt wird, kann also Liquor abfließen.

In der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg werden die Patienten durch kontinuierliches Anheben des Drainageniveaus von der EVD entwöhnt, dem sogenannten EVD-Weaning (Vgl. hierzu (Klopfenstein et al., 2004). Hierbei wird das Drainageniveau solange erhöht, bis letztendlich kein Liquor mehr fließen kann, was den Zustand bei geschlossener EVD simuliert. Dies geschieht unter kontinuierlicher Kontrolle des ICP. Kommt es hierunter zu keiner klinischen Verschlechterung des Patienten oder Zunahme des ICP, kann die EVD verschlossen werden. Nach Verschließen der EVD muss mittels Bildgebung das Ventrikelsystem dargestellt werden, um eine eventuelle Erweiterung des Ventrikelsystems im Sinne einer Liquorzirkulationsstörung nachzuweisen. Die KM-cCT Ventrikulographie zeigt dann den Ort des gestörten Liquorflusses. Ist es nach Verschluss der EVD nicht zu einem Anstieg des ICP gekommen und wurde bildmorphologisch keine Erweiterung des Liquorsystems nachgewiesen, kann die EVD ersatzlos gezogen werden.

3.4.2 INFEKTIONSGEFAHR BEI EINLIEGENDER EXTERNER VENTRIKELDRAINAGE

Das Einbringen einer EVD, einem halboffenen System, geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko für den Patienten einher. Die Katheterspitze befindet sich intraventrikulär, während der Katheter nach extern ausgeleitet wird und über einen Drei-Wege-Hahn zur Abnahme von Liquor genutzt werden kann. Gerade die Gruppe der lange als apathogen geltenden koagulasenegativen Staphylokokken spielt eine wichtige Rolle (Hof & Dörries, 2009). Die Staphylokokken sind in der Lage einen Biofilm zu produzieren, unter dem sie sich vermehren können, da sie vor der körpereigenen Abwehr und Medikamenten geschützt sind (Hof & Dörries, 2009). Erfolgt die bilaterale Anlage einer EVD, erhöht sich dieses Risiko

entsprechend. Es ist daher unabdingbar, die Indikation zum weiteren Verbleib einer oder mehrerer EVDs in engen Zeiträumen zu re-evaluieren. Fragen, die hierbei beantwortet werden sollen, lauten, ob die Ventrikel kommunizieren und der Liquor in den kraniospialen Bereich übertritt und ob ein Hydrozephalus vorliegt. Je nachdem, wie diese Fragen beantwortet werden, kann bei bilateraler Anlage eine der beiden EVDs gezogen werden, von der einseitigen Anlage der EVD auf eine Lumbaldrainage oder Shunt-System gewechselt werden oder die EVD ersatzlos gezogen werden. Die erworbene Kenntnis über die Liquorzirkulation hilft somit, das Infektionsrisiko bei den Patienten zu minimieren.

Dass die Anlage einer EVD die Wahrscheinlichkeit einer EVD-assoziierten Infektion (VRI= Ventrikulotomy related infection) erhöht, ist allgemein akzeptierter Konsens (Jüttler, 2012). Wie hoch das Risiko ist und nach welchem Zeitpunkt ein Wechsel der EVD anzustreben ist, ist schon lange Gegenstand der Forschung. Bering diskutierte dies 1951 in seiner Arbeit „A simplified apparatus for constant ventricular drainage“ (Bering, 1951; Lozier, Sciacca, & D, 2002). In den Jahrzehnten nach Berings Arbeit wurden zahlreiche Studien durchgeführt, mit dem Ziel, das Risiko der Infektionsrate genauer benennen zu können. Die Zahlen darüber gehen jedoch nach wie vor weit auseinander. Rappaport et al. berichten über eine 10%ige Infektionsrate bei einer mittleren EVD-Dauer von 2,3 Tagen (Rappaport & Shalit, 1989), Gerner-Schmidt et al. berichten von einer 17%igen Infektionsrate, abhängig von der Dauer der EVD-Anlage (Gerner-Smidt, Stenager, & Kock-Jensen, 1988). Weitere Studien, zum Beispiel die von Lyke et al., geben eine Ventrikulitisrate von 5,6 % an und stellen eine Korrelation zwischen Verweildauer der EVD und Infektionsrate her (Lyke et al., 2001), wohingegen Korinek et al. keinerlei Zusammenhang zwischen Dauer der EVD-Anlage und VRI herstellen (Korinek et al., 2005). In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2011 von Camacho et al. wird nachgewiesen, dass die Dauer der EVD-Anlage den einzigen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion darstellt (Camacho et al., 2011).

Eine gute Übersicht über die Datenlage bis zum Jahre 2002 und die Gründe über das Auseinanderweichen der Zahlen gibt die Metaanalyse von Lozier aus dem Jahre 2002, die 32 Studien mit der Fragestellung nach der Infektionsrate im Zeitraum von 1942-2001 untersucht (Lozier et al., 2002). Als Gründe für das starke

Auseinanderweichen der Untersuchungsergebnisse werden hier zahlreiche Variablen wie unterschiedliche Studiensettings, prophylaktische Antibiotikagabe und auseinanderweichende Kriterien für die Diagnosestellung „Infektion“ angeführt.

Es wird ersichtlich, dass es nicht möglich ist, eine einheitliche Empfehlung zum Zeitpunkt für den EVD-Wechsel zu geben. In der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg werden EVDs elektiv nach 10 Tagen gewechselt, sofern ein ersatzloses Ziehen nicht möglich ist oder eine Infektion des Ventrikelsystems ein notfallmäßiges Wechseln erforderlich macht.

4 METHODENVERGLEICH

Zunächst wird die KM-cCT Ventrikulographie dargestellt, die bisher etablierte Methode zum Nachweis der Liquorzirkulation. Nachteile und Limitierungen dieses Verfahrens werden beschrieben. Hieran schließt sich die Erläuterung des CEUS-Verfahrens, eine Einführung in die Ultraschalldiagnostik und in die Ultraschallkontrastverstärker an.

4.1 DIE COMPUTERTOMOGRAPHISCHE VENTRIKULOGRAPHIE

4.1.1 DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Zur Durchführung einer CT- Ventrikulographie wird zunächst ein natives cCT angefertigt und im Anschluss nach intraventrikulärer Applikation des Kontrastmittels Solutrast® M250 über die EVD eine Kontrast-cCT.

Solutrast® M250 ist ein iodhaltiges Kontrastmittel, das für die intrathekale Gabe zugelassen ist. Pro Milliliter sind 250 mg Iod enthalten. Bei der CT-Ventrikulographie werden üblicherweise 3 ml Solutrast® M250 in die Ventrikel appliziert. Nicht angewendet werden darf Solutrast® M250 bei manifester Hyperthyreose und bekannter Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff des Kontrastmittels, wie zum Beispiel Iod oder Iopamidol. Wegen der Gefahr der Kumulation darf Solutrast® M250 nicht mehrmals innerhalb eines Zeitraums von mindestens 48 h verabreicht werden. Nach intrathekaler Gabe wird Solutrast® M250 resorbiert und gelangt in die Blutbahn. Von hier diffundiert es in das Interstitium und wird schließlich über die Nieren ausgeschieden. Da das Kontrastmittel nur langsam von der Injektionsstelle resorbiert wird, treten Nebenwirkungen häufig erst nach einigen Stunden auf. An klinischen Studien über das Nebenwirkungsprofil von Solutrast® M250 nahmen 132 erwachsene Patienten teil. Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$) traten Kopfschmerzen auf, gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Flush, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Schweregefühl. Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) wurde Ausschlag angegeben. Vgl. hierzu die Herstellerangaben von Bracco Imaging (Bracco Imaging, 2013).

Nach Applikation des Kontrastmittels in den Liquorraum über die EVD wird der Patient aufgesetzt und durch manuelle Rotation des Kopfes für drei Minuten das Kontrastmittel gleichmäßig in den Liquorräumen verteilt. Es wird eine erneute cCT angefertigt, um die Verteilung des KM in den Liquorräumen und den Übertritt in den Spinalraum darzustellen (A. Becker et al., 2012). Kann das cCT die Kommunikation oder den Übertritt des KMs in den Spinalkanal nicht sicher zeigen, muss die Prozedur wiederholt werden. Bei Nachweis eines kranio-spinalen Liquorübertrittes kann eine EVD durch eine kontinuierliche lumbale Liquordrainage ersetzt werden. Die Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation, bei denen diese Untersuchung durchgeführt wird, sind in aller Regel beatmet, analgosediert und in den meisten Fällen katecholaminpflichtig. Das Aufsetzen der Patienten führt regelhaft zum Absinken des arteriellen Blutdruckes oder zu passager unkontrollierbaren arteriellen Hypertensionen und dadurch zum Absinken oder Ansteigen des diastolischen Füllungsdruckes des Herzens, was korrespondierend zu einer kritischen zerebralen Perfusion führen kann.

4.1.2 STRAHLENBELASTUNG DER COMPUTERTOMOGRAPHIE

Nach Zahlen vom Bundesamt für Strahlenschutz ist die Anzahl der konventionellen Röntgenuntersuchungen von 1996 bis 2009 gesunken, die der Computertomographien jedoch deutlich angestiegen. Etwa 8 % aller medizinischen bildgebenden Untersuchungen entfallen auf die CT, ihr prozentualer Anteil an der jährlichen effektiven Strahlendosis für die Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland durch künstliche Strahlenquellen liegt jedoch bei 61 %. Dies liegt in der hohen Strahlendosis einer CT-Untersuchung begründet. Wird zum Beispiel die Strahlenexposition bei einer Röntgenaufnahme des Schädels mit der einer CT-Untersuchung verglichen, so hat die CT eine wesentlich höhere effektive Strahlendosis (Schädel-CT = 1,7-2,3 Milisivert (mSv), Schädel-Röntgen = 0,03-0,06 mSv) (Vgl. „Röntgendiagnostik- Schädlich oder nützlich“ vom Bundesamt für Strahlenschutz (Bundesamt für Strahlenschutz, 2013)).

Bei jeder Strahlenexposition besteht das Risiko eines Strahlenschadens. Strahlenschäden lassen sich in zwei Hauptkategorien einteilen: Deterministische und stochastische (Bundesamt für Strahlenschutz, 2009).

Deterministische Strahlenschäden treten oberhalb einer Schwellendosis auf. Dies liegt daran, dass erst eine bestimmte Anzahl von Zellen geschädigt sein muss, bevor der Schaden klinisch manifest wird (Bundesamt für Strahlenschutz, 2009). Mit zunehmender Dosis oberhalb des Schwellenwertes verstärkt sich die Ausprägung des Schadens. Die Wirkung von Strahlen im Niedrigdosisbereich (<100 mSV), also solche, wie sie in der Röntgendiagnostik anzutreffen sind, erhöhen das stochastische Strahlenrisiko (Leppek, 2014). Das stochastische Strahlenrisiko wird mithilfe der „Linear-no-Threshold-Hypothese“ beschrieben (Leppek, 2014). Diese Hypothese besagt, dass ein Risiko eines Strahlenschadens an der DNA nach Strahlenexposition im Niedrigdosisbereich linear ansteigt (Leppek, 2014). Es existiert keine Schwellendosis, sondern jede Exposition erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Strahlenschadens (Leppek, 2014).

Es wurde in epidemiologischen und experimentellen Studien belegt, dass wiederholte Strahlenexposition Krebs verursachen kann, für Strahlendosen unterhalb von 100 mSv. ist diese Aussage jedoch mit Unsicherheiten behaftet (Bundesamt für Strahlenschutz, 2009). In der Vergangenheit wurde daher, auch bedingt durch die steigende Anzahl der radiologischen Untersuchungen, der Ruf nach Studien laut, die das Risiko mutagener, onkogener und teratogener Schäden nach wiederholter Strahlenexposition benennen sollten. Bis dato veröffentlichte Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einig ist man sich jedoch bezüglich der Vermutung, dass ein Risiko einer malignen Neuerkrankung nach wiederholter Strahlenexposition erhöht ist (Berrington de González & Darby, 2004; Sodickson et al., 2009). Es wird daher gefordert, zum Schutz der Patienten und der Untersucher, die Anzahl radiologischer Untersuchungen auf das nötigste Mindestmaß zu reduzieren und die Entwicklung strahlenfreier Untersuchungsmethoden zu fördern (Moskowitz et al., 2010).

4.1.3 INTRAHOSPITALER TRANSPORT KRITISCH KRANKER PATIENTEN

Um einen Patienten neuroradiologisch zu untersuchen, muss der Patient von der ICU (Intensive Care Unit) in die Radiologie transportiert werden. Es ist hinreichend bekannt, dass der intrahospitale Transport von intensivpflichtigen Patienten mit erheblichen Risiken behaftet ist und mit einem erheblichen Kosten-, Personal- und Zeitaufwand einhergeht (A. Becker et al., 2012).

In den hier vorgestellten Fällen sind die Patienten der Intensivstation in der Regel intubiert und beatmet und bedürfen einer kontinuierlichen Gabe von intravenösen Medikamenten, wie Sedativa, Analgetika oder Vasopressoren. Zu diesem Zweck haben die Patienten einen zentralvenösen Zugang und damit verbunden eine arterielle Blutdruckmessung mit kontinuierlicher Aufzeichnung des systolischen, diastolischen und arteriellen Mitteldrucks. Die Herzaktion wird über ein EKG abgeleitet. Zusätzlich haben die Patienten dieser Fallserie eine EVD, über die eine Drainage des Liquors und die Messung des ICP möglich sind.

Diese komplette Ausstattung mit Monitoren, Beatmungsgerät und Perfusoren befindet sich am Bett der Patienten. Das Monitoring eines Intensivpatienten stellt schon auf der Intensivstation ein sehr komplexes Geschehen dar. Wird ein solcher Patient nun transportiert, so muss die Fortführung aller intensivmedizinischen Maßnahmen und das Monitoring der oben genannten Parameter gewährleistet sein und zu diesem Zweck eine Umkabelung auf mobile Geräte erfolgen. Zusätzlich muss dem eventuell auftretenden Notfall während des Transportes durch Mitnahme von Notfallmedikamenten vorgesorgt werden (Quenot et al., 2012). Ein so komplexer Transport kann folglich nur in Begleitung eines Arztes und einer speziell geschulten Pflegekraft erfolgen. Für die Vorbereitung des Patienten auf der Station, den arztbegleiteten Transport und die CT-Untersuchung sind ca. 45 Minuten einzuplanen, ein Zeitraum, in dem Arzt und Pflegekraft von ihrer Arbeit auf der Intensivstation zu entbinden sind. Aus dem Transport ergeben sich nun zahlreiche Fehlerquellen. Beckmann et al. betrachten in ihrer Studie von 2004 diesen Aspekt (Beckmann, Gillies, Berenholtz, Wu, & Pronovost, 2004).

Es wird hierbei zwischen technischen Zwischenfällen und menschlichem Versagen unterschieden, die nahezu gleich häufig auftreten. Probleme bei der Technik und der Ausstattung ergeben sich im Wesentlichen aus leeren Sauerstoffflaschen, leeren Batterien der Perfusoren, defekten Monitoren und ungünstiger Infrastruktur des jeweiligen Krankenhauses mit Wartezeiten an Fahrstühlen oder langen oder unwirtschaftlichen Wegstrecken. Menschliches Versagen betrifft mangelnde Kommunikation, Fehleinschätzung der Situation, versehentliches Extubieren, Dekanülieren von Trachealkanülen und Ziehen von Zugängen oder ungenügende Schulung des Personals. Häufig werden die Zwischenfälle entdeckt, jedoch nicht immer rechtzeitig. So können die Zwischenfälle zu verlängerten Aufenthalten der

Patienten und einer erhöhten Mortalität führen. Eine erhöhte Mortalität oder verlängerter Krankenhausaufenthalt mit schlechtem Outcome fand sein Korrelat in nicht rechtzeitig entdeckten Zwischenfällen. Abgesehen von dem logistischen Aufwand, einen intensivpflichtigen Patienten zu transportieren, steigt das Infektionsrisiko für die Patienten. Es wurde nachgewiesen, dass das Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie nach intrahospitalen Transfers signifikant erhöht ist (Bercault, Wolf, Runge, Fleury, & Boulain, 2005).

Zusätzlich hierzu ist zu erwähnen, dass es bei Zug an der EVD zu einer Fehllage dieser bis hin zum kompletten Herausziehen kommen kann, mit der Folge, dass kein Monitoring des ICPs und keine Intervention bei ICP-Anstieg mehr möglich sind. Eine sofortige Operation wäre erforderlich.

Als Lösung der oben geschilderten Probleme könnte versucht werden, den intrahospitalen Transport zu optimieren, um genannte Zwischenfälle zu minimieren. Sinnvoller erscheint jedoch die Untersuchungen am Krankenbett selbst durchzuführen, die sogenannte Bed-Side Diagnostik. In unserem Fall bedeutet dies eine gänzlich andere Methode zu etablieren, die sicher die Beurteilung der Liquorräume und deren Kommunikation erlaubt.

4.2 DIE CEUS-VENTRIKULOGRAPHIE

Bei der CEUS-Ventrikulographie handelt es sich um eine Untersuchungsmethode, bei der durch intraventrikuläre Applikation eines UKVs die Darstellung der Ventrikel, deren Kommunikation und der Liquorzirkulation gelingt. Es handelt sich um ein Verfahren, das auf der neurochirurgischen Intensivstation am Universitätsklinikum Marburg entwickelt wurde (A. Becker et al., 2012).

Den ersten Einsatz erfuhren die UKVs in der Diagnostik fokaler Leberläsionen, wo auch nach wie vor der Schwerpunkt der CEUS-Methode liegt. Es zeigte sich, dass die Darstellung von Leberläsionen durch CEUS hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der KM-CT und der Magnetresonanztomographie (MRT) keineswegs unterlegen, sondern bei bestimmten Indikationsstellungen überlegen ist (Jaspers, Pfister, Kinkel, & Michels, 2012). Die Erfolge, die in diesem Bereich erzielt wurden, führten zur Ausweitung des Anwendungsgebietes des CEUS. Die Indikationen, die erstmals 2004 in den EFSUMB-Leitlinien (European Federation of Societies for

Ultrasound in Medicine and Biology) veröffentlicht und 2008 und 2011 aktualisiert wurden, umfassen inzwischen den Einsatz bei der Diagnostik des Pankreas, der Milz, der Nieren, des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und der Pleura und der Karotiden (Piscaglia et al., 2012). Ferner wurde SonoVue® in klinischen Studien bereits erfolgreich bei der Darstellung der Hirnperfusion (Meairs, Daffertshofer, Neff, Eschenfelder, & Hennerici, 2000; Seidel et al., 2004) sowie der intraoperativen Darstellung von Gliomen eingesetzt (Wilson, Leblond, & Paulsen, 2014). Zu beachten ist, dass bei all den genannten Einsatzbereichen die Applikation des UKV intravasal erfolgt, während bei der CEUS-Ventrikulographie der UKV direkt in die Ventrikel appliziert wird.

Im Bereich der Darstellung der Ventrikel und der Liquorzirkulation stellt die Anwendung der CEUS eine neuartige diagnostische Methode dar. Es wurde bereits in einer Studie von Kiphuth et al. gezeigt, dass mittels transkranieller Duplexsonographie die Darstellung der Ventrikel gelingt (Kiphuth, Huttner, Struffert, Schwab, & Köhrmann, 2011). Allerdings setzt dies ein ausreichendes temporales Schallfenster voraus, was nicht immer gegeben ist (Meyer-Wiethe, Sallustio, & Kern, 2009). Diesem Problem kann durch die Applikation von Kontrastverstärkern Abhilfe geschaffen werden. Momentan existiert nur eine Publikation, die den CEUS zur Darstellung der Liquorzirkulation nutzt (A. Becker et al., 2012). Hierbei wird über eine einliegende EVD der Kontrastverstärker in die Ventrikel injiziert. Daran schließt sich die Untersuchung mittels Ultraschall an, die jedoch nur die Strukturen darstellt, in denen sich der UKV verteilt hat, also die Ventrikel. Der Vorteil in der Verwendung von Kontrastverstärkern liegt darin, dass die Darstellung der Ventrikel auch bei ungenügendem temporalem Schallfenster gelingt und der Liquorfluss in Echtzeit verfolgt werden kann.

4.2.1 EINFÜHRUNG IN DEN ULTRASCHALL

Die Ultraschallsonographie ist eine Untersuchungsmethode, deren Ursprung in der Erforschung von Fledermäusen zu finden ist. Bereits Anfang des 18. Jahrhunderts waren der erstaunliche Orientierungssinn von Fledermäusen und ihre Fähigkeit, selbst bei verbundenen Augen oder Blendlicht Hindernissen auszuweichen Gegenstand der Forschung. Verstopfte man die Ohren der Tiere, waren sie nicht mehr in der Lage, sich zurechtzufinden. 1880 entdeckten die Brüder Jaques und

Pierre Curie, dass bei Ausübung von mechanischem Druck auf Turmalinkristalle diese eine Oberflächenspannung erzeugen und wiederum bei Anlegen einer Spannung sich mechanisch verformen. Dieses Phänomen wird als Piezoelektrizität bezeichnet. Die erste Anwendung fanden die Ergebnisse der Brüder Curie im Ersten Weltkrieg in Ultraschallgeneratoren, die nach einem Prinzip ähnlich dem der Fledermäuse Hindernisse im Wasser orten konnten. In den folgenden Jahren zog der Ultraschall zunächst als Therapeutikum das Interesse auf sich. Eingesetzt wurden Ultraschallwellen unter anderem in der Krebstherapie. Sie erzielten weder hier noch in anderen Bereichen kaum oder keine Erfolge und so wurde letztlich die Anwendung in den 1970er Jahren eingestellt (Weiss, 2012). Die Erforschung der diagnostischen Möglichkeiten des Ultraschalls stagnierte jedoch keineswegs und so konnte 1963 das erste im Handel erhältliche Ultraschallgerät der Firma Physionics auf den Markt gebracht werden (Kossoff, 1987). Seitdem wurde die Ultraschalltechnik kontinuierlich weiterentwickelt und hat sich längst als wichtiges Diagnostikum etabliert. Sie stellt das am häufigsten angewandte bildgebende Verfahren in der Medizin dar und ist bei richtiger Indikationsstellung keineswegs anderen bildgebenden Verfahren unterlegen (Clemens & Zoller, 2007).

Rein physikalisch gesehen handelt es sich beim Schall um kleinste Druck- und Dichteschwankungen in einem kompressiblen Medium: Wird ein Teilchen angeregt und beginnt zu schwingen, so gibt es seine Energie auf das nächste Teilchen weiter und dieses wiederum auf das nächste, was alle Welle bezeichnet wird. Innerhalb des gesamten beschallten Mediums gibt es Orte von hoher Moleküldichte, den Kompressionszonen, mit Druckmaxima, und solche von geringer, den Dekompressionszonen, mit entsprechenden Druckminima. Als Wellenlänge λ wird die Distanz zwischen zwei benachbarten Orten gleichen Druckes bezeichnet. Eine Schwingung setzt sich aus einer Kompressions- und Dekompressionszone zusammen und wird durch die Frequenz beschrieben (Anzahl der Schwingungen pro Sekunde in Hertz (Hz)). Als Amplitude wird die Strecke vom Maximum, bzw. dem Minimum bis zur Nulllinie bezeichnet. Ultraschallwellen sind nun Schallwellen, die mit einer Frequenz oberhalb der Wahrnehmung des menschlichen Gehörs schwingen, also über 16 kHz. In der medizinischen Diagnostik werden Frequenzen in einem Bereich von 1 bis circa 20 MHz verwendet (C. Dietrich, Frey, & Greis, 2012).

Mithilfe des piezoelektrischen Effektes wird Ultraschall erzeugt. In einem Schallkopf befinden sich piezoelektrische Kristalle oder Keramiken, die durch Anlegen von Spannung in Schwingung versetzt werden. Durch diese mechanischen Verformungen entstehen Schallwellen, die in das Gewebe ausgesandt werden und nach Reflektion durch das Gewebe auf den Schallkopf zurück treffen (Puls-Echo-Prinzip). Die reflektierten Schallwellen führen zu einer Verformung der Kristalle, die dadurch einen Spannungsimpuls erzeugen. Diese Impulse werden von einem Computer verarbeitet und als Bild dargestellt (C. Dietrich et al., 2012). Von Bedeutung sind die physikalischen Phänomene der Schallausbreitung und Schallreflexion. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Schalles hängt hierbei vom Trägermedium ab, die Reflexion von den Impedanzsprüngen (Bartels, 1999a).

Grenzen zwei Gewebsschichten aneinander, die den Schall unterschiedlich schnell fortleiten, kommt es hier zu einem Impedanzsprung. Die Impedanz bezeichnet den Schallwellenwiderstand z , der sich aus Schallgeschwindigkeit c multipliziert mit der Dichte des Mediums p berechnet.

$$z = c \times p$$

$z = \text{Impedanz}, c = \text{Schallgeschwindigkeit}, p = \text{Dichte des Mediums}$

(Bartels, 1999b)

FORMEL 4 IMPEDANZ

Je größer der Impedanzsprung an diesen Grenzflächen, desto stärker wird reflektiert, das heißt, desto schlechter wird der Schall ins zweite Medium transmittiert.

Aus der Zeit, die die Schallwelle benötigt, um wieder am Schallkopf registriert zu werden, kann die Distanz, also die Tiefe, berechnet werden.

$$d = v \times t \times 0,5$$

$d = \text{Distanz}, v = \text{Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen}, t = \text{Zeit}$

(Welkoborsky, 2013)

FORMEL 5 LAUFZEITMESSUNG IM ULTRASCHALL

Die Ultraschallwellen werden beim Durchtreten durch das Gewebe durch Absorption abgeschwächt. Zum einen verstärkt sich die Abschwächung mit zunehmender Eindringtiefe. Signale, die aus großer Tiefe zurückgesandt werden, sind folglich schwächer. Um ein dennoch gleichmäßiges Bild zu erhalten, kann sich

der Gesamtverstärkung, der laufzeitabhängigen Verstärkung und dem Tiefenausgleich bedient werden. Limitiert wird dies dadurch, dass bei zu hoher Verstärkung auch das Rauschen zunimmt und das Bild überstrahlt wird. Zum anderen ist die Abschwächung frequenzabhängig. Bei hohen Sendefrequenzen ist die Eindringtiefe aufgrund der starken Absorption gering, die Auflösung im Nahbereich jedoch hoch. Es muss somit ein Gleichgewicht zwischen dem stärksten noch auswertbaren und schwächsten noch darstellbaren Signal gefunden werden. Bezeichnet wird dies als Signaldynamik (Dezibel = dB) (Bartels, 1999a).

Wird ein sich bewegendes Medium beschallt, ändert sich die Frequenz der Schallwellen abhängig davon, ob sich der Empfänger vom Sender entfernt (Abnahme der Frequenz) oder sich auf ihn zubewegt (Zunahme der Frequenz). Ein Phänomen, das zuerst von Johann Christian Doppler 1842 beschrieben wurde. In der Medizin wird sich dieses Verfahrens bedient, um Blutströme, also sich bewegend Medien, darzustellen und die Flussgeschwindigkeit berechnen zu können (Bartels, 1999a).

Aus der Schallgeschwindigkeit im Blut, der Sendefrequenz und der Frequenzverschiebung kann mithilfe der Dopplerformel die Blutflussgeschwindigkeit berechnet werden. Die Darstellung des Signals erfolgt beim Doppler akustisch.

$$\Delta f = f_f - f_0 = \frac{2f_0 \cdot v \cdot \cos \alpha}{c}$$

Δf = Frequenzverschiebung, f_0 = Sendefrequenz (Hz),
 f_f = reflektierte Frequenz, v = Strömungsgeschwindigkeit des Blutes $\left(\frac{m}{s}\right)$,
 α = Beschallungswinkel ($^\circ$), c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe $\left(\frac{m}{s}\right)$

(Bartels, 1999c)

FORMEL 6 DOPPLERFORMEL

Limitiert wird dieses Verfahren durch die Größe der zu untersuchenden Gefäße. Die höchste Aussagekraft hat das Dopplern für Gefäße der Makrozirkulation, wie zum Beispiel der Carotiden oder der Abdominalgefäße. Für die Beurteilung der Mikrozirkulation, wie zum Beispiel der Perfusion eines Organs, ist diese Methode jedoch ungeeignet, da zum einen die emittierte Signalstärke der Erythrozyten nicht ausreicht und auch zum anderen die Blutflussgeschwindigkeit zu niedrig ist.

Um diesem Problem Abhilfe zu schaffen, wurde die signalverstärkte Sonographie („Kontrastmittelsonographie“) entwickelt. Zu nennen wären hier unter anderem

das Puls-Inversion-Verfahren und das in dieser Fallserie angewandte Harmonic Imaging (zu deutsch: Frequenzfilterverfahren)(Clemens & Zoller, 2007; C. Dietrich et al., 2012; Welkoborsky, 2013).

4.2.2 DIE ULTRASCHALLKONTRASTVERSTÄRKER UND HARMONIC IMAGING

Ursprünglich wurden Ultraschallkontrastverstärker entwickelt, um das intravasale Echo zu verstärken (Delorme, Debus, & Jenderka, 2012; C. Dietrich et al., 2012). 1968 führten Gramiak und Shah die erste kontrastmittelunterstützte Echokardiographie durch (Furlow, 2009). Doch bereits kurz nach ihrer Entwicklung drohten die UKVs zu einem finanziellen Misserfolg zu werden. Ihre relativ hohen Entwicklungskosten schienen in keinem Verhältnis zum Nutzen zu stehen. Erst mit der Entwicklung neuer Signalverarbeitungstechniken, wie dem Harmonic Imaging und Puls-Inversions-Verfahren, zeigten sich die Vorteile der UKV-verstärkten Ultraschalluntersuchung (Delorme et al., 2012).

UKVs bestehen aus einer Hülle und einem darin eingeschlossenen Gas. Die Hüllen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Elastizität. So gibt es solche mit geringer (Galaktose, Albumin) oder hoher Elastizität (Phospholipide). Bei den eingeschlossenen Gasen werden Präparate mit Luft (1. Generation) von solchen mit schwer wasserlöslichen Gasen (2. Generation), wie das hier verwendete SonoVue®, unterschieden. Im Gegensatz zu den Präparaten der 1. Generation sind die der zweiten mechanisch stabiler (Burns, 1996; Della Martina, Meyer-Wiethe, Allémann, & Seidel, 2005; Meyer-Wiethe et al., 2009; Miller, Averkiou, Brayman, & Everbach, 2008) . Diese sogenannten „Bubbles“ sind ca. 2-10 Mikrometer groß, und somit in etwa so groß wie Erythrozyten (C. Dietrich et al., 2012). Dementsprechend verteilen sie sich mit einer ähnlichen Geschwindigkeit wie Blut, passieren ungehindert das Kapillarbett der Lunge, treten nicht in das Interstitium über und können so zur Beurteilung der Gewebe- und Gefäßperfusion herangezogen werden (C. Dietrich et al., 2012; Meyer-Wiethe et al., 2009) bzw. in unserem Fall zur Darstellung der Liquorzirkulation. Bei sehr geringem Schallwechseldruck entspricht die Kompression der Bubbles in einem Überdruckfeld der Dekompression in einem Unterdruckfeld, sie schwingen folglich linear (Delorme et al., 2012; C. Dietrich et al., 2012). Wird der Schallwechseldruck erhöht, so komprimieren sich die Bubbles nicht mehr in gleichem Maße wie sie

sich dekomprimieren und werden so in nicht-lineare Schwingungen versetzt (Harvey, Pilcher, Eckersley, Blomley, & Cosgrove, 2002). Das reflektierte Echo der Bubbles besteht nun nicht mehr aus den ausgesendeten Frequenzen, sondern auch aus den von den Bubbles generierten harmonischen Frequenzbändern (D. Becker & Rettenmaier, 2008). Diese harmonischen Schwingungen sind Bubble-spezifisch und quasi der Fingerabdruck eines jeden UKVs (Harvey et al., 2002). Neben der Fundamentalfrequenz f werden auch ganzzahlige Vielfache, die Hälfte oder ein Drittel f reflektiert ($2f$, $3f$, $f/3$, $f/2$) (D. Becker & Rettenmaier, 2008). Bei hohen Schalldrücken werden die Bubbles schließlich instabil und unter Aussendung eines letzten hochenergetischen Signals, dem Stimulierten Akustischen Potential (SAE), zerstört (D. Becker & Rettenmaier, 2008).

Das Signalverarbeitungsprogramm Tissue Harmonic Imaging macht sich nun genau diese Eigenschaft der Bubbles zunutze. Es stellt nur die harmonischen Schwingungen der Bubbles dar und filtert alle linearen Signale des umliegenden Gewebes heraus (Desser & Jeffrey, 2001; Whittingham, 1999). Dadurch verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis erheblich. Vollständig können die Informationen aus dem Gewebe allerdings nicht unterdrückt werden, da auch das Gewebe zum Teil nicht-linear schwingt (C. Dietrich et al., 2012).

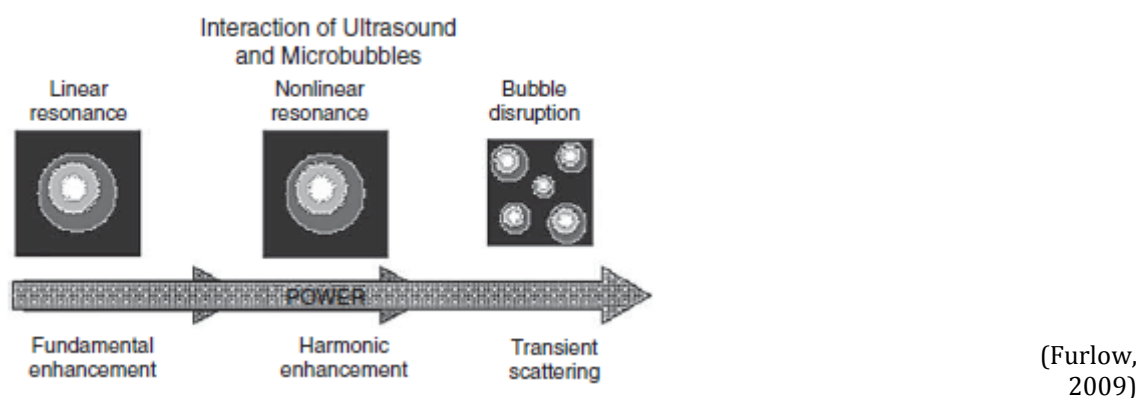


ABBILDUNG 2 INTERAKTION VON ULTRASCHALL UND MICROBUBBLES

Bei der Sonographie wird Energie übertragen. Die Absorption der Energie kann zur Erwärmung des beschallten Gewebes führen. Hierbei wird von thermischen Effekten gesprochen. Es kann davon ausgegangen werden, dass thermische Effekte ohne Auswirkungen bleiben (Delorme et al., 2012; Fatar et al., 2006).

Mechanische Effekte treten dadurch auf, dass die durch den Ultraschall angeregten Teilchen zu schwingen beginnen. In einer Schallwelle entsteht Unterdruck.

Innerhalb dieser Unterdruckzone entstehen wiederum kleinste Hohlräume, die Kavitationen. Durch den relativ höheren Umgebungsdruck kollabieren die Kavitationen, wodurch lokal eine sehr hohe Energiedichte entsteht. Bei hohen Schallsendeenergien sind Schädigungen durch Kavitationen prinzipiell möglich (Bartels, 1999a; Delorme et al., 2012).

Um einen Richtwert angeben zu können, ab dem mechanische Effekte, die Kavitationen, auftreten, wurde der dimensionslose Mechanische Index (MI) eingeführt. Der MI beschreibt das Verhältnis des negativen Spitzendrucks zur Quadratwurzel der Ultraschallfrequenz. Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Zahl. Ab einem MI von 0,4 werden die Bubbles zerstört und senden ihr Stimuliertes Akustisches Potential aus. Die Spitzendrücke, die im Schallfeld erzeugt werden, stehen in direktem Zusammenhang mit der Sendeleistung. Somit erfuhr der MI eine Ausweitung seines Einsatzbereiches und wird heutzutage als Leistungsindikator für die richtige Einstellung des Ultraschallgerätes verwendet (Delorme et al., 2012).

Die Blut-Hirn-Schranke (BBB) als Schutz gegen äußere Einflüsse stellte in der Pharmakologie eine bislang schwer zu überwindende Barriere bei der Verabreichung von Medikamenten dar. Nur Medikamente mit einer Molekularmasse < 400-500 Dalton und einer hohen Fettlöslichkeit können die BBB in pharmakologisch signifikanten Mengen durchdringen (Aryal, Arvanitis, Alexander, & McDannold, 2014). Als es in tierexperimentellen Studien gelang, die BBB durch Applikation von UKVs und anschließender US-Untersuchung temporär zu öffnen, wurde dies als großer Erfolg gewertet (Kinoshita, McDannold, Jolesz, & Hynynen, 2006; McDannold, Vykhodtseva, & Hynynen, 2008; Meairs & Alonso, 2007; N. McDannold, Vykhodtseva, & Hynynen, 2006). Im Bereich des diagnostischen Ultraschalls dagegen ist die Ruptur der BBB eine Nebenwirkung, die unbedingt zu vermeiden ist. Die Mechanismen, die zum kurzzeitigen Zusammenbruch der BBB führen, sind nach wie vor nicht abschließend geklärt (Aryal et al., 2014; Meairs & Alonso, 2007). Überlegungen, dass die Kavitationen ursächlich seien, scheinen sich nicht zu bestätigen (Aryal et al., 2014; N. McDannold et al., 2006).

Da sich der Anwendungsbereich des CEUS immer weiter ausweitete und inzwischen in der Diagnostik beispielsweise intrazerebraler Blutungen (Meyer-Wiethe et al., 2009), dem Nachweis von Hirntumoren (Wilson et al., 2014) oder der Darstellung der Ventrikel (A. Becker et al., 2012) Anwendung findet, führten Jungehulsing et al. 2008 eine MRT-kontrollierte Studie durch mit der Fragestellung nach BBB-Störungen nach intravasaler Applikation eines UKVs und anschließender Transkranieller-Sonographie. Hierbei konnten keine mit der MRT detektierbaren Auffälligkeiten festgestellt werden (Jungehulsing et al., 2008).

4.2.3 SONOVUE

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Herstellerangaben von Bracco International (Bracco International, 2015) sofern nicht anders gekennzeichnet.

Die aktive Komponente von SonoVue® (Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) ist Schwefelhexafluorid, ein schweres Gas, das nahezu keine Reaktionen mit anderen Reaktionspartnern eingeht (inert). Bereits Anwendung findet Schwefelhexafluorid in Untersuchungen der Atemfunktion und in der pneumatischen Retinopexie. Dieses inerte, hydrophobe Gas ist als Bestandteil der Bubbles von einer Phospholipidmembran umgeben. Die Größe der Bubbles schwankt zwischen 2 und 10 Mikrometer, wobei über 90 % der Bubbles kleiner als 6 Mikrometer sind. Durch die Verwendung von Schwefelhexafluorid sind die Bubbles extrem stabil und halten hohen Drücken, wie zum Beispiel solchen im linken Herzen stand (Schneider, 1999). Aufgrund ihrer geringen Größe passieren sie das Kapillarbett der Lunge (Schneider, 1999). Sie diffundieren kaum über Membranen und verbleiben somit bei intravenöser Injektion länger im Gefäßsystem (Schneider, 1999). Bei i.v. Gabe werden die Bubbles über die Lunge eliminiert. Sie werden bereits nach ca. 2 Minuten zu 80 % ausgeatmet. Für die Eliminierung bei Injektion in den Liquorraum wird der gleiche Mechanismus angenommen. Nach 10 Minuten ist bei erneuter Ultraschalluntersuchung der Ventrikel der UKV nicht mehr nachzuweisen (A. Becker et al., 2012).

SonoVue® ist zugelassen als transpulmonaler Echokontrastverstärker in der Echokardiographie zur Opazifizierung der Herzkammern und besseren Abgrenzbarkeit der linken Herzkammer. Weitere Zulassungen bestehen für die Darstellung der Zerebralarterien, der extrakraniellen Carotis sowie peripherer

Arterien, bei der Darstellung der Portalvene und der Vaskularisierung von fokalen Läsionen der Leber und Brust. Nicht angewendet werden darf SonoVue® bei Patienten mit schwerem pulmonalen Hochdruck (pulmonalarterieller Druck >90 mmHg), unkontrolliertem systemischen Hochdruck, bekanntem Rechts-Links-Shunt und akutem Atemnotsyndrom sowie bei bekannter Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe. Für die Anwendung bei der Ventrikulographie fehlt die Zulassung. Der Einsatz von SonoVue® ist somit bei der CEUS- Ventrikulographie ein Off-Label-Use.

In präklinischen Studien wurden bis zu 5 mg/kg SonoVue® intravenös in Ratten injiziert. Hierbei konnte kein Unterschied zwischen SonoVue® und NaCl festgestellt werden. Auch wurden in toxikologischen Untersuchungen keine Nebenwirkung von SonoVue® detektiert (Schneider, 1999).

In 58 klinischen Studien mit insgesamt 4653 erwachsenen Patienten wurde die Sicherheit von SonoVue® bewertet. Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) kam es nach der intravenösen Applikation von SonoVue® zu Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Geschmackstörung, Pruritus, Hautrötung, Ausschlag, Pharyngitis, Übelkeit, Bauchschmerzen, Unwohlsein in der Brust, Schmerzen an der Injektionsstelle, Rückenschmerzen, Hitzegefühl und erhöhten Blutzuckerspiegeln. In einer aufgrund der Datenlage nicht näher benennbaren Anzahl von Patienten wurden bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen Reaktionen mit tödlichen Ausgängen beobachtet. Es wird hier vermutet, dass der tödliche Ausgang der Applikation von SonoVue® auf das hohe Grundrisiko dieser Patienten zurückzuführen ist.

Bei der Analyse von 157838 Anwendungen von SonoVue® wurde von 19 Fällen mit schweren Nebenwirkungen (0,01 %) und von 3 Fällen mit tödlichem Ausgang (0,002 %) berichtet (Dijkmans, Visser, & Kamp, 2005; European Medicines Agency, 2004). Die Nebenwirkungen, die meist bei der Anwendung von SonoVue® in der Echokardiographie auftraten, beinhalteten schwere Hypotension, Bradykardie, Herzstillstand und Myokardinfarkt. Bei den Fällen mit fatalem Ausgang wurde SonoVue® bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit angewandt. Diese Beobachtungen führten zur unmittelbaren Rücknahme der Zulassung von SonoVue® für die Echokardiographie (European Agency for the Evaluation of

Medicinal Products, 2004). Nachdem wenn auch ein zeitlicher kein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von SonoVue® und den Nebenwirkungen festgestellt werden konnte, wurde die Zulassung wieder erteilt. Eine Studie von Geleijnse et al. aus dem Jahr 2009 untersuchte die Anwendung von SonoVue® bei 352 kardiologischen Patienten. Bei 2 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, bei 0,9 % äußerten sich diese als schwere anaphylaktische Reaktionen mit ausgeprägter Hypotonie und Bradykardie (Geleijnse et al., 2009). Der Hersteller weist in den Fachinformationen auf die besonderen Gefahren bei der Anwendung von SonoVue® bei kardiologisch vorerkrankten Patienten hin (Bracco International, 2015).

5 MATERIALIEN UND METHODIK

5.1 PATIENTENKOLLEKTIV

In dieser Dissertation wurden 16 CEUS-Ventrikulographien bei 13 Patienten durchgeführt und ausgewertet. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum vom 23.11.2012 bis zum 26.06.2014 am Universitätsklinikum Marburg statt. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Fallserie.

TABELLE 2 PATIENTENKOLLEKTIV

Legende: Pat. = Patient, Alter = Alter bei Durchführung des Ultraschalls, Geschl. = Geschlecht, D. = Diagnose, ICU = Liegedauer auf der Intensivstation, EVD li./re. = Anzahl der insgesamt linksseitig/rechtsseitig eingebrachten EVDs, Mittl. Dauer li./re. = mittlere Liegedauer der linksseitig/rechtsseitig eingebrachten EVDs, LD = Anzahl der insgesamt eingebrachten Lumbaldrainagen, Mittl. Dauer LD = mittlere Liegedauer der eingebrachten LDs, VP-Shunt = VP. Shunt wurde angelegt/wurde nicht angelegt, w = weiblich, m = männlich, TU = Tumor, SAB = Subarachnoidalblutung, ICB = Intrazerebralblutung, IVB = Intraventrikuläre Blutung, Sonst. = Sonstige Diagnosen

Pat.	Fall	Alter	Geschl.	D.	ICU	EVD li.	Mittl. Dauer li.	EVD re.	Mittl. Dauer re.	LD	Mittl. Dauer LD	VP- Shunt
1	1	37	W	TU	44	3	9	4	7,75	2	9,5	ja
1	2	37	W	TU	44	3	9	4	7,75	2	9,5	ja
2	3	80	W	IVB	32	2	8,5	2	15			ja
3	4	63	W	TU	6			1	5			nein
4	5	31	M	SAB	13			1	8	1	6	ja
5	6	37	M	ICB	28			1	15			nein
6	7	85	M	ICB	24			1	9	1	12	nein
7	8	70	M	SAB	25			2	9	1	4	ja
8	9	77	W	SAB	28	2	12	1	11			ja
9	10	80	M	ICB	28	2	9	1	6			nein
9	11	80	M	ICB	28	2	9	1	6			nein
10	12	66	M	Sonst	10			1	8	1	4	ja
11	13	49	W	Sonst	2							nein
11	14	49	W	Sonst	4							nein
12	15	53	M	IVB	13			1	7			nein
13	16	83	M	SAB	34	1	10	2	8,5	1	5	Ja
MW		62,39	8m/5w		20,76	2	9,7	1,55	9,1	1,17	6,75	7

Die rekrutierten Patienten waren im Mittel 62,39 Jahre alt. Der jüngste Patient war 31 und der älteste 85 Jahre alt. Fünf Patienten waren weiblich, acht waren männlich. Die Patienten lagen im Mittel 20,76 Tage auf der Intensivstation. Die kürzeste Aufenthaltsdauer war hierbei 2 Tage, die längste 44 Tage. Als Einweisungsdiagnosen lagen Hirntumore (Patient 1, 3), Subarachnoidalblutungen

(Patient 4, 7, 8, 13), Intrazerebralblutungen (Patient 5, 6, 9), intraventrikuläre Blutungen (Patient 2, 12), eine Shunt-Infektion (Patient 10) und eine Zystenfensterung und Anlage eines Katheters in den IV. Ventrikel im Verlauf (Patient 11) vor. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder auf der Neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Marburg oder im Operationssaal desselbigen. Drei Patienten (Kasuistik 1, 9 und 11) wurden zweimal mit der CEUS-Technik untersucht, Patientin 1 und Patient 9 während eines stationären Aufenthaltes, Patienten 11 während zweier Aufenthalte. Patientin 11 hatte während ihrer beiden stationären Aufenthalte keine EVD einliegen, bei ihr wurde die CEUS zweimal intraoperativ durchgeführt.

Patientin 1 wurde während eines stationären Aufenthaltes mit linksseitig und rechtsseitig einliegenden EVDs versorgt. Linksseitig war der Wechsel der EVDs zweimal notwendig (insgesamt 3 EVDs), rechtsseitig dreimal (insgesamt 4 EVDs). Die Patienten 3, 4, 5, 7, 10 und 12 wurden mit jeweils einer EVD versorgt (alle rechtsseitig). Patientin 2 wurde zusätzlich zu den rechts- und linksseitig einliegenden EVDs mit einer EVD in das rechte Temporalhorn versorgt. Die mittlere Liegedauer der rechtsseitigen EVDs lag bei 9,1 Tagen, der linksseitigen bei 9,4 Tagen. Die minimale Liegedauer war sowohl bei den rechtsseitigen als auch den linksseitigen EVDs 2 Tage, die maximale Liegedauer der linksseitigen EVDs war 14 Tage, der rechtsseitigen EVDs 22 Tage.

Aufgrund der Off-Label Verwendung von SonoVue® in der Ventrikulographie wurden vor Durchführung der Untersuchung die gerichtlich bestellten Betreuer über die Prozedur ausführlich aufgeklärt und ihre Einverständniserklärung eingeholt. Nur bei Patienten, bei denen eine Einverständniserklärung des Betreuers vorlag, wurde frühestens 24 Stunden nach Aufklärung über den Off-Label-Use die CEUS-Ventrikulographie durchgeführt.

5.2 TEIL 1: DARSTELLUNG DES VENTRIKELSYSTEMS UND DER LIQUORZIRKULATION IM ULTRASCHALL

5.2.1 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Bei allen Patienten wurden während der Untersuchung kontinuierlich der intraventrikuläre Druck, der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck, der zerebrale Perfusionsdruck und die O₂- Sättigung gemessen sowie ein EKG abgeleitet. Die CEUS-Ventrikulographie wurde von einem erfahrenen Ultraschall-Untersucher durchgeführt.

Vor Durchführung der CEUS-Ventrikulographie wurden zur Beurteilung des Schallfensters native Ultraschallbilder der Ventrikel angefertigt. Hierzu wurde der Ultraschallkopf auf den Temporalknochen aufgesetzt. Um eine möglichst hohe Genauigkeit zu erzielen, wurde hierbei die Untersuchung von links und von rechts durchgeführt. Der MI lag bei 0,71. Die Bilder aus dieser Untersuchung wurden genutzt, um die Weiten der Ventrikel auszumessen.

Daran schloss sich die CEUS-Ventrikulographie an. Das Ultraschallgerät wurde auf den Modus Gewebe-Harmonic-Imaging eingestellt und der Mechanische Index bei hemikraniektomierten Patienten (Fall 1, 2, 7 und 13) im Mittel auf 0,078 eingestellt, in allen anderen Fällen im Mittel auf 0,328. Der niedrigste gewählte MI bei den hemikraniektomierten Patienten lag bei 0,04, der höchste bei 0,13. Bei allen anderen Patienten lag der niedrigste gewählte MI bei 0,09, der höchste bei 0,58. Die Eindringtiefe des Schalls wurde auf 15 cm festgelegt und der Dynamische Bereich im Mittel auf 50 dB festgelegt. Der niedrigste gewählte Dynamische Bereich lag bei 45 dB, der höchste bei 60 dB. Die gewählte Frequenz lag im Mittel bei 1,6 MHz, die niedrigste gewählte Frequenz lag bei 1,5 MHz, die höchste bei 1,7 MHz. Der Ultraschallkopf wurde auf den Temporalknochen der kontralateralen Seite der EVD aufgesetzt, da es bei Aufsetzen auf der ipsilateralen Seite nicht zu den für die Darstellung notwendigen Interferenzen kommt. Aus dem proximalen EVD-Zugang wurden unter sterilen Bedingungen 3 ml Liquor entnommen. Wie vom Hersteller beschrieben, wurde eine Spritze mit 1 ml SonoVue® vorbereitet und eine weitere mit 2 ml 0,9%iger NaCl- Lösung. Über die proximale EVD wurde nun zuerst das SonoVue® und dann im Anschluss das NaCl injiziert. Die Applikation von NaCl diente dem Spülen des Systems (Bracco International, 2015).

Der III. Ventrikel wurde in der diencephalen Ebene dargestellt. Durch leichte Schrägrotation zeigten sich die Vorderhörner der Seitenventrikel. Die Seitenventrikel ließen sich in der Cella Media Ebene durch Neigen des Schallkopfes nach apikal darstellen. Die Darstellung des IV. Ventrikels gelang ebenfalls über den transtemporalen Zugang. Um den kraniospinalen Übertritt des Liquors darstellen zu können, wurde der transnuchale Zugang gewählt.

Alle Bilder wurden im DICOM Format auf der Festplatte des Ultraschallgeräts gespeichert.

Hätte die CEUS Untersuchung die gewünschten Ergebnisse, nämlich eine Aussage über die Kommunikation der Liquorräume und über den kraniospinalen Übertritt des Liquors nicht geliefert, so wäre eine KM-cCT Ventrikulographie durchgeführt worden. Jeder Patient erhielt vor Entlassung mindestens ein elektives natives cCT. Die Weiten der Ventrikel wurden aus den Bildern der nativen cCT-Untersuchung bestimmt und mit denen aus der nativen US-Untersuchung verglichen.

5.2.2 GERÄTE UND MATERIALIEN

Als Ultraschallgerät wurde das Gerät Siemens, Acuson X300, Erlangen, Deutschland eingesetzt und ein Sektorenschallkopf mit einer Fundamentalfrequenz von 2,5 MHz -3,5 MHz verwendet. Der Schallkopf gewährleistet eine axiale Auflösung von 0,7 mm und eine laterale von 3 mm.

Als Kontrastmittel wurde SonoVue® verwendet, ein UKV, der bisher nicht für die intraventrikuläre Gabe zugelassen ist.

5.2.3 PARAMETER DER BILDGEBENDEN UNTERSUCHUNGEN

Aus den Nativbildern der Ultraschalluntersuchung bestimmten wir die Weiten der Ventrikel (Vorderhörner rechts und links, Seitenventrikel rechts und links, dritter Ventrikel, vierter Ventrikel). Um die Weiten des dritten und vierten Ventrikels zu bestimmen, wurden sie jeweils über das linke und rechte Temporalhorn dargestellt, die Werte addiert und durch zwei dividiert.

Aus der CEUS-Ventrikulographie gewannen wir Kenntnis über die Kommunikation des Ventrikelsystems, der Liquorzirkulation und des kranio-spinalen Liquorübertrittes.

Die Werte der Ultraschalluntersuchung verglichen wir mit den Ventrikelweiten, die in der cCT bestimmt wurden.

5.2.4 DATENSCHREIBUNG

Wir konnten in 11 Fällen die Ventrikelweiten komplett aus der cCT-Bildgebung erheben. In fünf Fällen konnten einzelne Ventrikel aufgrund von Blutungen oder Tumoren nicht sicher ausgemessen werden.

In vier Fällen wurde vor Durchführung der CEUS-Ventrikulographie kein nativer Ultraschall angefertigt, aus dem die Ventrikelweiten hätten bestimmt werden können. Hier fehlen deshalb die Weiten der Ventrikel aus der Ultraschalldiagnostik. In zwei Fällen konnten alle Ventrikel im nativen Ultraschall dargestellt und ausgemessen werden. In den verbliebenen 10 Fällen war entweder das Schallfenster nicht ausreichend oder die Ventrikel konnten aufgrund von Blutungen oder Tumoren nicht sicher zur Darstellung und Auswertung gebracht werden.

In allen 16 Fällen konnten die Ventrikel und der UKV dargestellt werden.

5.3 TEIL 2: LIQUORDIAGNOSTIK UND LABORUNTERSUCHUNG

5.3.1 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Bei allen Patienten, bei denen die CEUS-Ventrikulographie durchgeführt wurde, wurden in einem Zeitraum von fünf Tagen vor und nach der Ventrikulographie der Liquor und das Serum hinsichtlich Veränderungen in der Zusammensetzung untersucht. Bei den Patienten der neurochirurgischen ICU wird routinemäßig täglich Blut über zentrale oder periphere Zugänge entnommen. Zusätzlich beinhaltet die Routinediagnostik bei Patienten mit einliegender EVD die tägliche Entnahme von Liquorproben. Kontinuierlich erfolgt über einen Blasenkatheter die Messung der Körpertemperatur und wird stündlich dokumentiert.

5.3.2 PARAMETER DER LIQUORUNTERSUCHUNG UND SEROLOGISCHEN DIAGNOSTIK

In den Liquorproben wurden die Parameter Liquorglukose, Liquorprotein, Liquorlaktat und die Gesamtzellzahl von Leukozyten bestimmt. Parameter der

serologischen Diagnostik waren C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Leukozyten und Glukose. Es wurde das Verhältnis von Liquorglukose und Blutglukose bestimmt.

Ausgangspunkt waren die vom Labor unseres Hauses angegebenen Normwerte:

TABELLE 3 NORMWERTE DER SEROLOGISCHEN DIAGNOSTIK UND LIQUORDIAGNOSTIK

Parameter	Normwert
Liquorglukose	49-75mg/dl
Glukose (nüchtern)	60-100mg/dl
Liquorglukose/ Blutglukose	50-60%
Liquorlaktat	1,5-2,6mmol/l
Liquorprotein	0,15-0,45mg/dl
Liquorzellzahl	<5 Zellen/Mikroliter
Leukozyten	3,9-10,2 G/L
CRP	<5 mg/L
PCT	<0,5 mg/L

Als Fieber wurden Temperaturanstiege über 37,5° C gewertet.

5.3.3 DATENSCHREIBUNG

Vor der statistischen Auswertung wurden die Daten einer eingehenden Prüfung unterzogen.

Das Patientenkollektiv zeigte sich in seinem klinischen Verlauf sehr heterogen, weswegen eine vollständige Erfassung der Parameter nicht in allen Fällen möglich war. So besserte sich bei manchen Patienten der klinische Zustand innerhalb des fünftägigen Nachuntersuchungszeitraums, sodass sie auf die Normalpflegestation verlegt wurden und eine tägliche serologische Diagnostik nicht mehr indiziert oder vertretbar war. Der ersatzlose Zug der EVD innerhalb des fünftägigen Nachuntersuchungszeitraums verhinderte die weitere Gewinnung von Liquor. Wurde die EVD durch eine LD ersetzt, war zwar die weitere Rekrutierung und Analyse von Liquor gewährleistet, dennoch war ein Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzungen von Liquorzellzahl und Liquorprotein in spinalem und ventrikulärem Liquor nicht problemlos möglich. Die Beurteilung der Liquorbefunde gestaltete sich generell problematisch, da es nach Parenchym- und Subarachnoidalblutungen zu einer deutlichen Pleozytose kommen kann. Zusätzlich kann es bei Blutungen zum Absinken des Liquorglukosewertes kommen sowie

zum Anstieg des Liquorlaktats. Auch einliegendes Fremdmaterial oder neurochirurgische Eingriffe können mit einer Pleozytose einhergehen. Eine reduzierte Liquorflussgeschwindigkeit wiederum kann sich in einer Erhöhung des Liquorproteins niederschlagen (Gressner & Arndt, 2007; Hilmar Prange & Bitsch, 2004; Reiber, 2006; Zettl, Lehmitz, & Mix, 2005). Insgesamt muss festgehalten werden, dass die Bewertung von Liquorbefunden aus einem liegenden Drainagesystem nur in Zusammenschau mit den klinischen Befunden erfolgen kann.

Die Patienten, die in unsere Fallserie aufgenommen wurden, waren intensivpflichtig. Abgesehen von vier Fällen standen alle Patienten im zehntägigen Untersuchungszeitraum unter antibiotischer Therapie. Jedoch wurde in einigen Fällen die Antibiose im fünftägigen Untersuchungszeitraum vor Durchführung oder nach Durchführung der CEUS beendet oder umgestellt. In zwei Fällen wurden innerhalb des zehntägigen Untersuchungszeitraumes Enterobacterspezies im Trachealsekret nachgewiesen.

Alle genannten Faktoren beeinflussen die erfassten Infekt- und Liquorparameter. Wir kamen daher zu dem Schluss, dass Änderungen in der Liquorzusammensetzung oder ein Ansteigen der Infektparameter nicht ohne weiteres auf die Applikation des UKVs zurückgeführt werden können.

Aufgrund der hier geschilderten konfundierenden Variablen bei kritisch kranken Patienten, nicht normal verteilter Parameter nach Durchführung eines Kolmogorov-Smirnov-Tests und der aufgeführten Drop-Outs war eine statistische Analyse mittels eines t-Tests hinfällig.

Ein intraindividueller Mittelwertvergleich (5 Messzeitpunkte vor CEUS-Ventrikulographie versus 5 Messzeitpunkte nach CEUS-Ventrikulographie) ist für die Fälle dargestellt, bei denen die Daten zu allen 10 Messzeitpunkten erfasst werden konnten. Bei der Diskussion werden diese Mittelwerte jedoch außer Acht gelassen, weil selbst bei lückenlos erfasster Datenlage die Gefahr besteht, dass der tatsächliche intraindividuelle Verlauf der Parameter durch das Mitteln aller Werte verzerrt und verfälscht wird.

Um alle Fälle abzubilden, auch die, bei denen die Datenerfassung nur inkomplett möglich war, sind die intraindividuellen Verläufe der Parameter graphisch dargestellt. Die Auswertung der Liquor- und Labordiagnostik erfolgt somit rein graphisch und wird unter Heranziehen der Kasuistiken diskutiert.

Ausgeschlossen von der Auswertung der Liquor- und Laborwerte wird Patientin Nr. 11 (Fall 13 und Fall 14), da sie nicht mit einer EVD versorgt wurde, weswegen kein Liquor rekrutiert wurde.

5.4 DATENAUSWERTUNG

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22.0 für Windows. Die Tabellen wurden mit Microsoft Excel 2010 erstellt. Die Erstellung der Grafiken erfolgte mit den Programmen IBM SPSS Statistis 22.0 für Windows und dem R Deducer, Version 3.1.1, von „The R Foundation for Statistical Computing“.

Zur Auswertung der Daten von Teil 1 „Darstellung des Ventrikelsystems im Ultraschall“ dieser Arbeit wurde ein t-Test für verbundene Stichproben mit IBM SPSS Statistics 22.0 für Windows durchgeführt. Es wurde aufgrund der geringen Stichprobenanzahl davon abgesehen, vorab eine Überprüfung auf Normalverteilung durchzuführen.

Es erfolgte vor Durchführung der Datenauswertung eine Beratung durch Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps Universität Marburg.

5.5 KASUISTIKEN

5.5.1 PATIENTIN 1, FALL 1 UND 2

Frau A., 37 Jahre, wurde der Neurochirurgischen (NCH) Abteilung des Universitätsklinikum Marburg bei bildmorphologisch nachgewiesenem Schädelbasistumor zugewiesen. Die stationäre Aufnahme erfolgte am 06.11.13.

Am 07.11. wurde in Marburg eine MRT des Neurokraniums durchgeführt, die eine ausgedehnte fronto-basale Raumforderung mit Beteiligung der Nervi optici zeigte,

am ehesten im Sinne eines Meningeoms. Die Seitenventrikelvorderhörner waren beidseits komprimiert. Es wurde die Indikation zur Exstirpation der Raumforderung gestellt, die am 11.11. erfolgte. Eine am ersten postoperativen Tag angefertigte kraniale Computertomographie (cCT) zeigte erweiterte Seitenhörner und Kompression des IV. Ventrikels im Sinne eines Hydrozephalus. Zur Entlastung und Messung des ICP wurde beschlossen, beidseits EVDs einzubringen. Am 13.11. wurden über die EVDs erhöhte ICP-Werte mit Druckspitzen von über 30mmHg gemessen. Ein notfallmäßig durchgeführtes cCT zeigte komprimierte Ventrikel, ein generalisiertes Hirnödem und ein neu aufgetretenes Subduralhämatom rechts. Die Patientin wurde umgehend zur rechtsseitigen Hemikraniektomie in den OP verbracht. Intraoperativ fiel der Entschluss auch beide frontale Knochendeckel zu entfernen.

Initial wurden die Stundengläser der EVDs 15 cm über Ventrikelniveau (VN) angebracht. Am 14.11. wurde das Drainageniveau auf 10 cm über VN gesenkt. Durchschnittlich förderten beide EVDs bis zum einschließlich 18.11. 194 ml Liquor/24h.

Am 18.11. wurde die CEUS-Untersuchung bei der Patientin durchgeführt. Die Durchgängigkeit des Ventrikelsystems konnte nach Applikation des UKVs nicht dargestellt werden.

Eine am 12.11. begonnene Antibiose mit Rocephin wurde am 21.11., drei Tage nach der CEUS-Ventrikulographie, beendet.

Im weiteren Verlauf kam es zu Fieberanstiegen auf bis über 39°C, erhöhten Entzündungswerten und erhöhten Liquorprotein- und Liquorlaktatwerten. Am 24.11. wurden im Trachealsekret Keime nachgewiesen. Am 25.11. wurden beide EVDs nach einer Verweildauer von jeweils 13 Tagen gewechselt, sowie alle anderen Zugänge. Die routinemäßig durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen des Liquors erbrachten am 27.11. den Nachweis von Staphylokokkus epidermidis, was einen erneuten Wechsel der EVDs nötig machte. Zusätzlich wurde eine Antibiose mit Meropenem und Linezolid angesetzt. Die Entzündungswerte fielen hierunter, jedoch kam es während des gesamten stationären Aufenthaltes rezidivierend zu Fieberschüben, deren Ursache nicht sicher ausgemacht werden konnte. Meropenem wurde am 30.11. abgesetzt.

Am 2.12. wurde die CEUS-Untersuchung erneut bei der Patientin durchgeführt und nun konnte die Kommunikation der Ventrikel und der kraniospinale Übertritt des Liquors nachgewiesen werden. Da die durchschnittliche Fördermenge der EVDs im weiteren Verlauf stetig hoch war (durchschnittlich 245 ml Liquor/24h im Zeitraum vom 18.11.-09.12), konnten nicht beide EVDs entfernt werden. Daher wurde am 09.12. nur die linksseitige entfernt und die rechtsseitige EVD erneut gewechselt. Am 13.12. konnte auch diese entfernt und durch eine LD ersetzt werden. Diese wurde am 26.12. gewechselt und am 01.01.14 durch die Anlage eines VP-Shuntes ersetzt. Am 19.12., 36 Tage nach der Hemikraniektomie und Entfernung der frontalen Knochendeckel, konnten die Knochendeckel wieder reimplantiert werden. Am 07.01.2014 konnte Frau A. auf die NCH Normalpflegestation verlegt werden.

5.5.2 PATIENTIN 2, FALL 3

Die Patientin Frau B., 80 Jahre, wurde dem Uniklinikum Marburg aus einer Rehabilitationsklinik am 02.06.2014 zugewiesen. In einem Kontroll-cCT waren dort erweiterte Ventrikelräume und eine ICB rechts frontal aufgefallen.

Die Patientin war zuletzt im Zeitraum vom 10.04.2014- 27.05.2014 in der Neurochirurgischen Klinik unseres Hauses aufgrund einer rechtsseitigen Thalamusblutung mit intraventrikulärer Blutung unter Xarelto-Therapie. Beim damaligen Aufenthalt wurde die Blutung chirurgisch entleert und die Patientin mit beidseitigen EVDs versorgt. Im Verlauf kam es zu einer bakteriellen Ventrikulitis, die mit Linezolid behandelt wurde. Die EVDs wurden mehrmals gewechselt. Nach Entfernung der EVDs wurde Frau B. mit einem VP-Shunt verlegt. Die Spitze des Shunts lag im Vorderhorn des rechten Seitenventrikels.

Die Patientin wurde nach Aufnahme über den Notfallbereich umgehend zur Anlage bifrontaler EVDs über den rechten und linken Kocher'schen Punkt in den Operationssaal verbracht. Der einliegende VP-Shunt war bei Einbruch von Blut in die Ventrikel okkludiert und musste entfernt werden.

Es kam in den Folgetagen zu einem Anstieg der Liquorzellzahl (LZZ) auf über 5000 und einer klinischen Verschlechterung. Zudem war seit dem 06.06. über die rechtsseitige EVD weder Liquor rekrutierbar, noch war sie anspülbar. Mit der

Fragestellung eines intrazerebralen Abszesses wurde am 09.06. eine KM-unterstützte cCT durchgeführt. Hier sahen die Kollegen der Radiologie ein erweitertes rechtes Temporalhorn und eine Mittellinienverlagerung nach links um 8 mm. Daraufhin wurden operativ die beiden einliegenden EVDs gewechselt und eine zusätzliche EVD in das rechte Temporalhorn eingebracht. Die drei EVDs wurden bei einem Drainageniveau von 10 cm über Ventrikelniveau offen belassen. Eine MRT vom 10.06. erbrachte den Nachweis einer Ventrikulitis mit Eiteransammlung intraventrikulär beidseits. Es wurde eine i.v. Antibiose mit Linezolid und Meropenem begonnen. Die mikrobiologische Untersuchung des Liquors erbrachte am 13.06. den Nachweis von *Enterococcus faecalis* im Liquor, sodass die Antibiose durch Metronidazol resistogrammgerecht ergänzt wurde.

Im Verlauf der nächsten Tage normalisierten sich langsam die Infektionsparameter sowie die LZZ. Am 17.06. konnte die linke EVD verschlossen und einen Tag später gezogen werden. Eine am 18.06. durchgeführte cCT-Kontrolle zeigte keine Erweiterung der Liquorräume. Die verbliebenen EVDs förderten im Schnitt 90 ml Liquor täglich. Meropenem konnte am 16.06., Metronidazol am 21.06. abgesetzt werden.

Bereits zu Beginn der stationären Behandlung von Frau B. war es unter beidseitig einliegenden EVDs zu einer Vergrößerung des rechten Temporalhorns gekommen, was zur Anlage der dritten EVD führte. Für die Planung der erneuten Anlage eines VP-Shunts musste nun geklärt werden, ob ein isoliertes rechtes Temporalhorn vorlag. Mit dieser Fragestellung erfolgte nun am 26.06. die CEUS-Ventrikulographie. Bei der Applikation des UKVs in die frontal einliegenden EVDs wurde dessen kraniospinaler Übertritt nachgewiesen. Bei Applikation in das rechte Temporalhorn kam es jedoch zu keiner Verteilung des UKV im Ventrikelsystem. Aufgrund dieses Untersuchungsergebnisses erfolgte am 30.06., am vierten Tag nach der CEUS-Ventrikulographie, die Entfernung der EVDs und die Anlage eines VP-Shuntes mit zwei konnektierten Kathetern. Eine Spitze lag dabei im rechten Frontalhorn, die andere im linken Temporalhorn. Einen Tag zuvor, am 29.06., war Linezolid abgesetzt worden.

5.5.3 PATIENTIN 3, FALL 4

Die Patientin Frau C., 63 Jahre, wurde der Neurochirurgischen Klinik von den Kollegen der Strahlentherapie im November 2012 aufgrund einer zerebellären Metastase mit Kompression des Hirnstamms sowie konsekutivem Liquorstau vorgestellt.

Bei Frau C. wurde im Oktober 2012 erstmals ein Bronchialkarzinom (NLCLC mit kleinzelligen Anteilen) diagnostiziert, welches initial chemotherapeutisch behandelt wurde. Im November 2012 wurde in der cCT- und MRT- Bildgebung eine rechts-zerebelläre Metastase und eine deutliche Liquorzirkulationsstörung nachgewiesen. Es erfolgte die Überweisung ans Universitätsklinikum Marburg.

Am 21.11.2012 erfolgte die operative Resektion der Metastase und die Anlage einer EVD in loco typico über dem rechten Kocher'schen Punkt. Es zeigten sich im kontinuierlichen Hirndruckmonitoring bei stets verschlossener EVD keine erhöhten Werte. Am 23.11.2012 wurde die CEUS Untersuchung bei der Patientin durchgeführt und die Kommunikation der Liquorräume und der kraniospinale Übertritt des Liquors nachgewiesen. Am 26.11. konnte daraufhin die EVD ersatzlos entfernt werden. Zur weiteren Behandlung wurde Frau C. auf die neurochirurgische Allgemeinpflagestation verlegt und am 04.12. entlassen.

5.5.4 PATIENT 4, FALL 5

Der Patient Herr D., 31 Jahre, wurde am 04.11.2013 nach einem Verkehrsunfall mit dem Rettungsdienst in die Notaufnahme des Uniklinikums Marburg eingewiesen.

In der notfallmäßig durchgeführten cCT-Bildgebung konnte eine ausgedehnte SAB mit Blutungsnachweis in der Sylvischen Fissur links frontotemporal sowie im Foramen magnum gezeigt werden. Aufgrund des bildmorphologischen Befundes wurde beschlossen, notfallmäßig eine EVD einzubringen. Postoperativ wurde eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt, die den Nachweis eines Aneurysmas der linken Arteria cerebri media im M1 Segment erbrachte.

Der Patient wurde auf die neurochirurgische Intensivstation verlegt und konnte problemlos extubiert werden. Am 05.11. konnte das Aneurysma komplikationslos geclippt werden. Bei eitrigem Trachealsekret und Nachweis von E. coli wurde am 08.11. mit einer resistogrammgerechten Antibiose mit Tazobactam begonnen.

Zum Nachweis der Kommunikation der Ventrikel untereinander und des kraniospinalen Übertritts von Liquor wurde am 12.11. die CEUS-Untersuchung bei Herrn D. durchgeführt. Aufgrund des positiven Befundes der Untersuchung konnte die EVD noch am selben Tag durch eine Lumbaldrainage ersetzt werden. Am 14.11. erfolgte die Extubation des Patienten. Die Lumbaldrainage förderte durchschnittlich 200 ml Liquor täglich. Beim Versuch die Fördermenge zu reduzieren, klagte der Patient über wieder neu aufgetretene Kopfschmerzen, sodass die Fördermenge bei 10 ml/h belassen wurde und der Entschluss gefällt wurde, einen VP-Shunt zu implantieren. Am vierten Tag nach der CEUS-Ventrikulographie, dem 16.11., wurde die Antibiose mit Tazobactam beendet.

Am 16.11. konnte der Patient auf die neurochirurgische Allgemeinpflagestation verlegt werden. Am 22.11. konnte der Herr D. in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

5.5.5 PATIENT 5, FALL 6

Am 01.10.2013 wurde der Patient Herr G., 37 Jahre, zur epilepsiechirurgischen Entfernung eines links frontalen Cavernoms stationär aufgenommen.

Am 07.10.2013 erfolgte in mikrochirurgischer Technik die Resektion des links frontalen Cavernoms. Bei weiter komplikationslosem postoperativen Verlauf und keinerlei Hinweisen auf neurologische Defizite, konnte der Patient bereits am ersten postoperativen Tag auf die neurochirurgische Normalpflagestation verlegt werden.

Gegen 22.00 Uhr desselbigen Tages wurde Herr G. mit den klinischen Zeichen einer Herniation aufgefunden. Die linke Pupille war maximal erweitert und der Glasgow Coma Scale (GCS) betrug 7. Umgehend wurde eine cCT angefertigt, in welchem sich eine diffuse intraparenchymatöse Blutung im Bereich des Operationsgebietes zeigte, sowie frontobasal mit epiduraler Komponente. Als Zeichen des Hirndrucks waren die Ventrikel links komprimiert und die Mittellinie nach rechts verlagert. Es erfolgte die sofortige operative Entleerung der intrakraniellen Blutung, sowie Entleerung eines schmalen epi- und subduralen Hämatoms im Zugangsbereich der Cavernomresektion. Im Anschluss daran erfolgte zum Hirndruckmonitoring die rechtsseitige Anlage einer EVD.

Postoperativ wurde der Patient auf die neurochirurgische Intensivstation verbracht. Das kontinuierliche Hirndruckmonitoring über die geschlossene EVD zeigte zu keinem Zeitpunkt ICP-Werte von über 10 mmHg. Am frühen Morgen des 14.10. wurde bei erneuter klinischer Verschlechterung eine cCT angefertigt, die eine Größenzunahme der bereits bekannten intrazerebralen Blutung links frontal, eine progrediente Mittellinienverlagerung und Komprimierung der Ventrikel links bei steigendem Hirndruck zeigte. Die über die EVD gemessenen ICP-Werte lagen zu diesem Zeitpunkt bei bis zu 15 mmHg. Herr G. wurde zur Entlastungshemikraniektomie und Entleerung des intrazerebralen Hämatoms in den Operationssaal verbracht

Postoperativ lagen die über die EVD gemessenen Hirndruckwerte zu keiner Zeit über 10 mmHg. Die EVD wurde nun geöffnet und förderte 15 cm über Ventrikelniveau bis zum einschließlich 19.10. 44 ml Liquor/24h. Nach dem 19.10. förderte sie nicht mehr. Am 23.10. wurde bei Herrn G. die CEUS Untersuchung durchgeführt. Die Kommunikation der Ventrikel, sowie der kraniospinale Übertritt des Liquors konnten gezeigt werden. Somit waren die Voraussetzungen für das Ziehen der Drainage gegeben. Da die EVD keinen Liquor mehr gefördert hatte, war die Anlage einer LD nicht vonnöten.

Klinisch imponierte zwischenzeitlich das Bild einer Pneumonie bei dem Patienten, sodass bei anhaltender Leukozytose am 24.10. mit einer Antibiose mit Tazobactam begonnen wurde, die am Tag der Verlegung, dem 28.10., beendet wurde.

5.5.6 PATIENT 6, FALL 7

Aufnahmegrund des Patienten Herr K., 85 Jahre, am 05.11.2013 in die Neurochirurgische Klinik Marburg war eine ausgeprägte intrakranielle Blutung rechts frontal unter Marcumartherapie mit Mittellinienverlagerung und Kompression des rechten Seitenventrikels.

Ein erneut angefertigtes cCT bestätigte den auswärtigen Befund und der Patient wurde umgehend zur Entleerung des Hämatoms und Anlage einer EVD über den rechten Kocher'schen Punkt in den OP verbracht. Postoperativ wurde der Patient auf die neurochirurgische Intensivstation verlegt. Die EVD förderte in den folgenden Tagen bei 15 cm über Ventrikelniveau kontinuierlich Liquor,

mindestens 105 ml, maximal jedoch 225 ml täglich. Der ICP blieb, abgesehen von kurzen pflegerischen Druckspitzen bis auf 22 mmHg, konstant im normwertigen Bereich. Ein ersatzloses Ziehen der EVD kam aufgrund der hohen Drainagemengen nicht in Frage. Mittels der am 15.11.2013 durchgeführten CEUS Untersuchung konnte die Kommunikation der Ventrikel und der KM-Übertritt in den spinalen Liquorraum nachgewiesen werden. Daher wurde beschlossen, die EVD am 10. Tag nach Einbringung zu ziehen und durch eine Lumbaldrainage zu ersetzen. Eine Antibiose mit Tavanic und Tazobactam wurde am selbigen Tag beendet. Die LD konnte am 27.11. ersatzlos gezogen und der Patient am 28.11.2013 in die Weiterbehandlung entlassen werden.

5.5.7 PATIENT 7, FALL 8

Am 12.10.2013 wurde der Patient Herr K., 70 Jahre, aufgrund einer in der cCT nachgewiesenen SAB nach Marburg verlegt.

Es erfolgte eine Kontroll-cCT und eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Die cCT zeigte die weiterhin bestehende SAB ohne Hinweise auf transtentorielle oder transforaminale Herniation oder hydrozephalen Aufstau. In der DSA konnte kein Aneurysma nachgewiesen werden. Um einen eventuellen intrakraniellen Druckanstieg frühzeitig zu registrieren und gegebenenfalls rasch intervenieren zu können, wurde Herr K. zur Anlage einer EVD in den Operationssaal verbracht. Die Anlage erfolgte über den rechten Kocher'schen Punkt. Es entlud sich leicht unter Druck stehender, klarer Liquor. Am 13.10. erfolgte erneut eine Angiographie, die keinen Anhalt für ein Aneurysma zeigte.

Der über die EVD kontinuierlich gemessene ICP war stets im einstelligen Bereich. Über die EVD wurden initial 25 ml leicht blutig tingierten Liquors gefördert, im Verlauf 5-8 ml/h. Aufgrund einer Zustandsverschlechterung des Patienten wurde in der Nacht vom 15. auf den 16.10. ein cCT angefertigt, welche eine progrediente infratentorielle SAB mit Herniation und ödematöser Schwellung des Hirnstamms zeigte. Zum Nachweis der Blutungsquelle wurde präoperativ zusätzlich eine cCT mit KM i.v. durchgeführt, in der allerdings kein Aneurysma oder eine anderweitige Blutung diagnostiziert werden konnten.

Herr K. wurde nach der Bildgebung umgehend in den OP verbracht, wo eine Entlastungskraniektomie der hinteren Schädelgrube vorgenommen wurde. Bei weiterhin hohen Fördermengen der Drainage war ein Entfernen dieser nicht möglich, sodass am 24.10., dem elften Tag nach Anlage, die EVD gewechselt wurde. Aufgrund von anhaltend hohen Infektparametern und Nachweis von *Staphylococcus saprophyticus* im Trachealsekret wurde mit einer Antibiose mit Tazobac und Tavanic begonnen, die im Verlauf bei schlechtem Ansprechen am 24.10. auf Vancomycin und Meronem umgestellt wurde. Am 30.10., einen Tag vor Durchführung der CEUS-Ventrikulographie, wurde die Antibiose beendet.

Während des Aufenthaltes auf der ICU wurden noch zwei Mal die DSAs wiederholt, die jedoch nach wie vor ohne Nachweis der Blutungsquelle blieben. Die einliegende EVD förderte weiterhin über 250 ml Liquor pro Tag bei normwertigen Liquordrücken. Die Kollegen der Neurochirurgie gingen daher von einem Hydrocephalus malresorptivus aus, was ein ersatzloses Entfernen der EVD nicht möglich machte. Um die EVD durch eine Lumbaldrainage ersetzen zu können, musste zunächst der kraniospinale Übertritt des Liquors nachgewiesen werden. Zu diesem Zwecke wurde am 31.10. die CEUS-Untersuchung bei dem Patienten durchgeführt und die Kommunikation der Ventrikel und der Übertritt des Liquors bewiesen. Daraufhin konnte die EVD noch am selben Tag entfernt und eine Lumbaldrainage eingebracht werden. Am 04.11. wurde die Lumbaldrainage durch einen VP-Shunt ersetzt und der Patient am 05.11. zur Weiterbehandlung in die Rehabilitationsklinik Bad Salzhausen entlassen.

5.5.8 PATIENTIN 8, FALL 9

Frau K., 77 Jahre, wurde am 18.01.2013 der Neurochirurgischen Klinik Marburg bei Verdacht auf Subarachnoidalblutung zugewiesen.

In einer hier durchgeführten cCT Untersuchung mit CT Angiographie bestätigte sich die Verdachtsdiagnose Subarachnoidalblutung aufgrund eines rupturierten Basilariskopfaneurysmas. Es erfolgte die unmittelbare intraoperative Anlage von zwei externen Ventrikeldrainagen über den rechten und linken Kocher'schen Punkt. Intraoperativ entleerte sich blutiger Liquor. In der anschließend durchgeführten digitalen Subtraktionsangiographie gelang es, das Aneurysma zu

coilen. Die Patientin wurde postinterventionell auf die neurochirurgische ICU verlegt.

Bei hohen Infektparametern wurde am 19.01. mit einer Antibiose mit Tazobactam und am 20.01. mit Tavanic begonnen. Über die geöffneten Ventrikeldrainagen wurden täglich in der Summe bis zu 355 ml blutigen Liquors gefördert bei einem Drainagelevel von 15 cm über Ventrikelniveau. Die Hirndruckwerte, die über die EVD kontinuierlich abgeleitet wurden, lagen stets im einstelligen Bereich in mmHg. Am 28.01, dem zehnten postoperativen Tag, wurde die CEUS Ventrikulographie bei der Patientin durchgeführt und die Kommunikation der Ventrikel sowie der kraniospinale Übertritt des Liquors nachgewiesen. Daraufhin wurde am 29.01.2013 die rechtsseitige EVD entfernt und die linksseitige gewechselt. Am gleichen Tag wurde die Antibiose mit Tavanic beendet. Das Drainagelevel der verbliebenen linken EVD wurde im weiteren Verlauf reduziert auf bis zuletzt 5 cm über Ventrikelniveau. Der ICP blieb hierbei im einstelligen Bereich bei weiterhin hohen Fördermengen von bis zu maximal 244 ml/d. Am 04.02. wurden in der routinemäßig durchgeführten Liquordiagnostik gramnegative Stäbchen nachgewiesen. Die Antibiose mit Tazobactam wurde am 08.02. beendet. Am 11.02.2013 wurde die linksseitige EVD gezogen und ein Ventrikuloperitonealer-Shunt eingebracht.

5.5.9 PATIENT 9, FALL 10 UND 11

Der Patient Herr M., 80 Jahre, wurde am Abend des 25.10.2013 vom Rettungsdienst unter der Verdachtsdiagnose eines Infarkts in das Universitätsklinikum Marburg eingewiesen.

Es erfolgte im Schockraum die notfallmäßige Anfertigung einer cCT-Untersuchung, die eine Stammganglienblutung rechts mit perifokalem Ödem und Einbruch in den III. und IV. Ventrikel und beide Seitenventrikel zeigte. Noch während der Diagnostik im Schockraum verschlechterte sich der Zustand des Patienten und es erfolgte die Schutzintubation. Bei beschriebener intrakranieller Blutung wurde der Patient umgehend zur Anlage bifrontaler externer Ventrikeldrainagen in den OP verbracht. Es entlud sich hierbei leicht blutig tingierter Liquor. Postoperativ wurde Herr M. auf die neurochirurgische Intensivstation verbracht. Zur Lagekontrolle der EVDs wurde erneut eine cCT angefertigt. Hier zeigte sich die korrekte Lage der

EVDs sowie die Progredienz der Stammganglienblutung rechts. Die einliegenden EVDs förderten ca. 220 ml in 24 h und zeigten weitgehend keine Drücke über 10 mmHg an.

Eine Antibiose mit Tazobactam, die am 26.10. begonnen wurde, konnte am 29.10. beendet werden.

Am 6. postoperativen Tag, dem 31.10., wurde die CEUS-Untersuchung durchgeführt. Hierbei konnte die Kommunikation der Ventrikel und die kraniospinale Durchgängigkeit des Liquors gezeigt werden. Daraufhin wurde die externe Ventrikeldrainage rechts entfernt und die weitere Liquordrainage sowie das Hirndruckmonitoring über die linkseitige EVD ausgeführt. Am 9. Tag nach Anlage wurde die linksseitig einliegende EVD intraoperativ gewechselt, da ein ersatzloses Entfernen zu diesem Zeitpunkt aufgrund hoher Liquorfördermengen und der Notwendigkeit des Hirndruckmonitorings noch nicht möglich war.

Am 04.11. wurden im Trachealsekret Enterobacter sp. nachgewiesen.

Im weiteren stationären Verlauf wurde mit dem Weaning von der linksseitigen EVD begonnen und progressiv das Drainagelevel erhöht. Hierunter blieben die Hirndrücke stabil und auch sonst trat keine klinische Verschlechterung des Patienten auf. Am 11.11. wurde erneut eine CEUS Untersuchung durchgeführt, in der die Kommunikation der Ventrikel und der ungehinderte Liquorfluss dargestellt wurden, woraufhin am 13.11. die EVD ersatzlos entfernt werden konnte.

5.5.10 PATIENT 10, FALL 12

Herr S., 66 Jahre, wurde mit dem Verdacht auf eine Infektion des Ventrikuloperitonealen Shuntes aus einer Neurologischen Rehabilitationsklinik in die Neurochirurgische Klinik Marburg verlegt.

Erstmals vorstellig in Marburg wurde Herr S. im Juli 2013 aufgrund einer ICB links frontal mit Einblutung in das Ventrikelsystem. Beim damaligen Aufenthalt wurden zwei EVDs angelegt und bei Hirnschwellung eine Entlastungshemikraniektomie links durchgeführt. Der Patient wurde damals am 29.08.13 mit einem VP-Shunt versorgt und danach in eine Neurologische Rehabilitationsklinik verlegt.

Zur erneuten Kontaktaufnahme mit der mit Neurochirurgische Klinik Marburg kam es nun im November 2013. Bei Herrn S. war es während des Aufenthaltes in der Neurologischen Rehabilitationsklinik rezidivierend zu Fieberanstiegen, klinischer Verschlechterung und Anstieg der Infektparameter gekommen. Es wurde Staphylokokkus epidermidis in verschiedenen Blutkulturen nachgewiesen. Es wurde daher beschlossen, bei dauerhaft hohen Infektparametern und Fieber unter Fosfomycin lumbal zu punktieren. Hierbei waren erhöhte Liquorzellzahl, erhöhtes Liquorlaktat und Liquoreiweiß aufgefallen. Der Patient wurde mit dem Verdacht auf eine Shuntinfektion am 14.11.13 nach Marburg überwiesen.

Am Tag der Aufnahme wurde die Pumpkammer des Shunts punktiert. Bei stark erhöhter Liquorzellzahl, erniedrigter Liquorglukose, erhöhtem Liquorlaktat, -eiweiß und -protein erfolgte die Shuntexplantation und Anlage einer EVD rechts frontal. Der Patient wurde auf die ICU verlegt und initial mit Meropenem, Rifampicin und Linezolid antibiotisch behandelt. Im Liquor konnte Staphylokokkus epidermidis nachgewiesen werden, der auf Linezolid sensibel war. Daraufhin wurde am 17.11. die Antibiose auf Linezolid reduziert und bis zum 29.11. fortgeführt. Die Entzündungszeichen fielen hierunter zufriedenstellend. Die EVD, die 10 cm über Ventrikelniveau geöffnet war, förderte durchschnittlich 72 ml Liquor täglich. Im Rahmen des Weanings von der EVD wurde am 19.11. die EVD auf ein Drainageniveau von 20 cm über Ventrikelniveau gehängt und konnte am 20.11. geschlossen werden. In der am 21.11. durchgeführten CEUS-Untersuchung konnte die Durchgängigkeit des Ventrikelsystems und der kraniospinale Übertritt des Liquors dargestellt werden, woraufhin die EVD entfernt und durch eine LD ersetzt wurde. Die LD förderte durchschnittlich 50 ml Liquor täglich. Am 23.11. wurde Herr S. auf die neurochirurgische Normalpflegestation verlegt. Am 25.11. erfolgte die Anlage eines VP-Shunts rechts frontal mit Ausleitung links abdominal.

5.5.11 PATIENTIN 11, FALL 13 UND 14

Frau W.-M., 49 Jahre, wurde am 07.05.2013 zur elektiven operativen Zystenfensterung und Arachnolyse der hinteren Schädelgrube stationär aufgenommen.

Die Patientin stellte sich erstmals im April in der hiesigen Neurochirurgischen Klinik vor, wo in einer durchgeführten cCT-Bildgebung eine zystische

Raumforderung im Bereich des kraniozervikalen Überganges mit Kompression der Medulla oblongata auffiel. Weiter war in der Bildgebung ein ballonierter IV. Ventrikel sichtbar. Daraufhin wurde mit der Patientin die operative Zystenfensterung besprochen und die Patientin für den 07.05.2013 zur stationären Aufnahme einbestellt. Zur Vorgeschichte ist zu sagen, dass bei der Patientin im August 2012 eine SAB Hunt und Hess III mit Dissektion der Arteria vertebralis aufgetreten war. Das Aneurysma wurde damals gecoilt und ein VP-Shunt implantiert.

Am 08.05.2013 erfolgte die operative Fensterung der Zyste und Arachnolyse. Intraoperativ wurde die CEUS-Untersuchung mit der Fragestellung nach einem isolierten IV. Ventrikel durchgeführt und die Kommunikation des III. und IV. Ventrikels nachgewiesen. Der Verdacht eines isolierten IV. Ventrikels konnte somit ausgeräumt werden. Am ersten postoperativen Tag konnte die Patientin auf die neurochirurgische Normalpflegestation entlassen werden. Am 13.05. wurde die Patientin nach Hause entlassen.

Am 18. Juli wurde die Patientin notfallmäßig aus Siegen zugewiesen. Sie beklagte erneut Kopfschmerzen, Übelkeit und schwallartiges Erbrechen. Das angefertigte cCT zeigte im Vergleich zu den Voraufnahmen einen leicht erweiterten IV. Ventrikel. Da beim Voraufenthalt durch die CEUS-Ventrikulographie bereits die Kommunikation des III. und IV. Ventrikels dargestellt wurde, ging man nun von einer Abflussstörung des IV. Ventrikels aus. Es wurde mit der Patientin die Einlage eines Katheters in den IV. Ventrikel besprochen.

Frau W.-M. stellte sich am 21.07.2013 zur stationären Aufnahme vor. Es war die Anlage eines Katheters in den IV. Ventrikel von rechts frontal und Konnexion mit dem VP-Shunt geplant.

Am 22.07.13 wurde bei der Patientin operativ ein gefensterter Katheter unter Zuhilfenahme der CEUS-Technik in den IV. Ventrikel rechts frontal eingebracht und dieser mit dem Katheter des VP-Shunts verbunden. In einer postoperativ angefertigten cCT-Kontrolluntersuchung zeigte sich keine Veränderung der Weite des IV. Ventrikels. Die Beschwerden der Patientin hatten sich jedoch deutlich gebessert. Am 25.07.2013 konnte die Patientin nach Hause entlassen werden.

5.5.12 PATIENT 12, Fall 15

Am 15.03.2013 wurde der Patient Herr W., 53 Jahre, der Neurochirurgischen Klinik Marburg aus einer Neurologischen Klinik zugewiesen. Zuweisungsgrund war eine im cCT nachgewiesene Blutung im Bereich der Vierhügelplatte links mit Einbruch in den vierten Ventrikel und konsekutivem Aufstau.

Der Patient wurde auf die neurochirurgische Intensivstation verbracht, wo sich sein Zustand verschlechterte. Bei einem Glasgow-Coma-Scale von 8 wurde die sofortige Intubation notwendig und der Patient wurde umgehend zur operativen Anlage einer EVD unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Hirndrucks in den OP verbracht. Intraoperativ entleerte sich blutiger Liquor ohne erhöhten Druck, sodass die EVD postoperativ zur alleinigen Hirndruckmessung herangezogen wurde. Bei der postoperativ durchgeführten Panangiographie der zerebralen Gefäße konnte kein pathologischer Befund im Sinne einer Gefäßmalformation erhoben werden. Der Patient wurde zur weiteren Überwachung auf die neurochirurgische Intensivstation verbracht. Die korrekte Lage der EVD wurde in einem cCT am ersten postoperativen Tag kontrolliert. Weiterhin ließ sich Blut in der Cisterna ambiens links, im Aquaeduct und im IV. Ventrikel nachweisen. Das kontinuierliche Hirndruckmonitoring zeigte bei stets geschlossener EVD Werte im Normbereich. Am 21.03. wurde ein Kontroll- cCT durchgeführt ohne Nachweis zunehmender Ventrikelweite. Am 22.03. wurde die CEUS-Untersuchung durchgeführt und der kraniospinale Übertritt des Liquors dargestellt, sodass noch am gleichen Tag die EVD ersatzlos entfernt werden konnte. Während des gesamten Aufenthaltes stand der Patient unter einer antibiotischen Therapie mit Tazobactam, die am 21.03. um Tavanic ergänzt wurde. Am 13. Tag nach Aufnahme konnte der Patient in die neurologische Weiterbehandlung entlassen werden.

5.5.13 PATIENT 13, FALL 16

Der Patient Herr W., 83 Jahre, wurde am 03.11.2013 aufgrund einer Subarachnoidalblutung nach Marburg überwiesen.

Der Patient wurde zur Anlage zweier EVDs, jeweils über den linken und rechten Kocher'schen Punkt, in den OP verbracht. In einer postoperativ durchgeführten DSA fand sich ein Aneurysma der Arteria communicans anterior, das durch die

Kollegen der Neuroradiologie gecoint wurde. Herr W. wurde hiernach von der neurochirurgischen Intensivstation übernommen. Bei einer Höhe von 15 cm über Ventrikelniveau wurden beide Drainagen offen belassen und förderten insgesamt bis zum 13.11. durchschnittlich 230 ml Liquor täglich. Aufgrund hoher Infektparameter und eitrigem Trachealsekret wurde der Patient mit Tazobactam und Levofloxacin antibiotisch behandelt. Die Antibiose wurde im weiteren Verlauf auf Meropenem und Vancomycin umgestellt. Am 13.11.13 wurde bei der durchgeführten CEUS-Ventrikulographie die Durchgängigkeit des Ventrikelsystems dargestellt. Die linke Drainage wurde in Folge dessen entfernt und die rechte gewechselt. Bei stetig fallenden Fördermengen, zuletzt 82 ml Liquor/d, wurde am 17.11.13 die linke EVD geschlossen. Allerdings zeigte sich in der zwei Tage später durchgeführten cCT-Kontrollbildgebung eine Erweiterung des Ventrikelsystems. Da aber bereits mittels der CEUS-Untersuchung der Übergang vom Liquor in den spinalen Liquorraum nachgewiesen worden war, konnte die linke EVD gezogen und die weitere Rekrutierung von Liquor über eine Lumbaldrainage ermöglicht werden. Die Anlage eines Ventrikuloperitonealen-Shunts verzögerte sich bei erneut ansteigenden Infektparametern, was eine Umstellung der Antibiose auf Meropenem und Linezolid nötig machte. Bei rückläufigen Entzündungszeichen konnte die Anlage am 25.11.13 rechtsseitig erfolgen und die Antibiose am 04.12.13 beendet werden.

Am 06.12. wurde der Patient in die Rehabilitation entlassen.

6 ERGEBNISSE

6.1 TEIL 1 DARSTELLUNG DES VENTRIKELSYSTEMS UND DER LIQUORZIRKULATION IM ULTRASCHALL

6.1.1 NATIV-ULTRASCHALL

Die native transkranielle Ultraschalluntersuchung der Ventrikel erbrachte folgende Ergebnisse: In 2 Fällen konnten alle Weiten der Ventrikel aus dem Ultraschall bestimmt werden. Es konnte in 10 Fällen die Weite des dritten Ventrikels ausgemessen werden. Die mittlere Weite lag bei 7,1262 mm mit einer Standardabweichung (SD) von 2,97761 mm. Der vierte Ventrikel konnte in 10 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite lag bei 9,5251 mm mit einer SD von 4,87012 mm. Das linke Vorderhorn konnte in 4 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite lag bei 27,8275 mm mit einer SD von 1,9959 mm. Das rechte Vorderhorn konnte in 5 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite lag bei 28,886 mm mit einer SD von 3,34744 mm. Der linke Seitenventrikel konnte in 7 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite lag bei 14,3029 mm mit einer SD von 2,67791 mm. Der rechte Seitenventrikel konnte in 7 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite lag bei 15,7514 mm mit einer SD von 3,48826 mm.

6.1.2 KRANIELLE COMPUTERTOMOGRAPHIE

Die Weiten der Ventrikel konnten in 11 Fällen komplett aus der cCT-Bildgebung bestimmt werden. In die Auswertung flossen jedoch nur die Werte ein, bei denen ein korrespondierender Wert aus der Ultraschalldiagnostik vorlag und die somit gepaart werden konnten.

Der dritte Ventrikel konnte in allen 16 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des dritten Ventrikels - gemittelt aus den 10 Fällen, bei denen korrespondierend auch die Weiten aus dem US vorlagen - lag bei 7,75 mm mit einer SD von 2,84419 mm. Der vierte Ventrikel konnte in 15 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des vierten Ventrikels - gemittelt aus den 10 Fällen, bei denen korrespondierend auch die Weiten aus dem US vorlagen - lag bei 14,25 mm mit einer SD von 5,93188 mm. Das rechte Vorderhorn konnte in allen 16 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des rechten Vorderhorns - gemittelt aus den 5 Fällen, bei denen

korrespondierend auch die Weite aus dem US vorlag- lag bei 31,96 mm mit einer SD von 5,86924 mm. Das linke Vorderhorn konnte in allen 16 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des linken Vorderhorns - gemittelt aus den 4 Fällen, bei denen korrespondierend auch die Weite aus dem US vorlag- lag bei 28,875 mm mit einer SD von 4,19474 mm. Der rechte Seitenventrikel konnte in 11 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des rechten Seitenventrikels - gemittelt aus den 7 Fällen, bei denen korrespondierend auch die Weite aus dem US vorlag- lag bei 18,4286 mm mit einer SD von 8,98122 mm. Der linke Seitenventrikel konnte in 15 Fällen bestimmt werden. Die mittlere Weite des linken Seitenventrikels - gemittelt aus den 7 Fällen, bei denen korrespondierend auch die Weite aus dem US vorlag- lag bei 15,0571 mm mit einer SD von 5,30184 mm.

Nach Durchführung eines t-Tests für gepaart Stichproben kann die Aussage getroffen werden, dass sich die Mittelwerte der Ventrikelweiten aus US und cCT nicht signifikant unterscheiden (III.Ventrikel p-Wert: 0,267; IV.Ventrikel p-Wert: 0,075; VH re. p-Wert: 0,256; VH li. p-Wert: 0,716; SV re. p-Wert 0,481; SV li. p-Wert 0,603).

TABELLE 4 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNG DER VENTRIKELWEITEN AUS US UND CCT

Legende: VH = Vorderhorn, SV = Seitenventrikel, re. = rechts, li. = links, H = Stichprobenumfang

		Mittelwert	H	Standardabweichung
III. Ventrikel	US	7,1262	10	2,97761
	cCT	7,75	10	2,84419
IV. Ventrikel	US	9,5251	10	4,87012
	cCT	14,25	10	5,93188
VH re.	US	28,886	5	3,34744
	cCT	31,96	5	5,86924
VH li.	US	27,8275	4	1,9959
	cCT	28,875	4	4,19474
SV re.	US	15,7514	7	3,48826
	cCT	18,4286	7	8,98122
SV li.	US	14,3029	7	2,67791
	cCT	15,0571	7	5,30184

TABELLE 5 T-TEST DER VENTRIKELWEITEN AUS US UND CCT

Legende: VH = Vorderhorn, SV = Seitenventrikel

	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Unterer	Oberer	
III. Ventrikel	-1,8162	0,5686	0,267
IV. Ventrikel	-10,0338	0,584	0,075
VH re.	-9,52519	3,37719	0,256
VH li.	-9,37397	7,27897	0,716
SV re.	-11,40474	6,05045	0,481
SV li.	-4,12113	2,61256	0,603

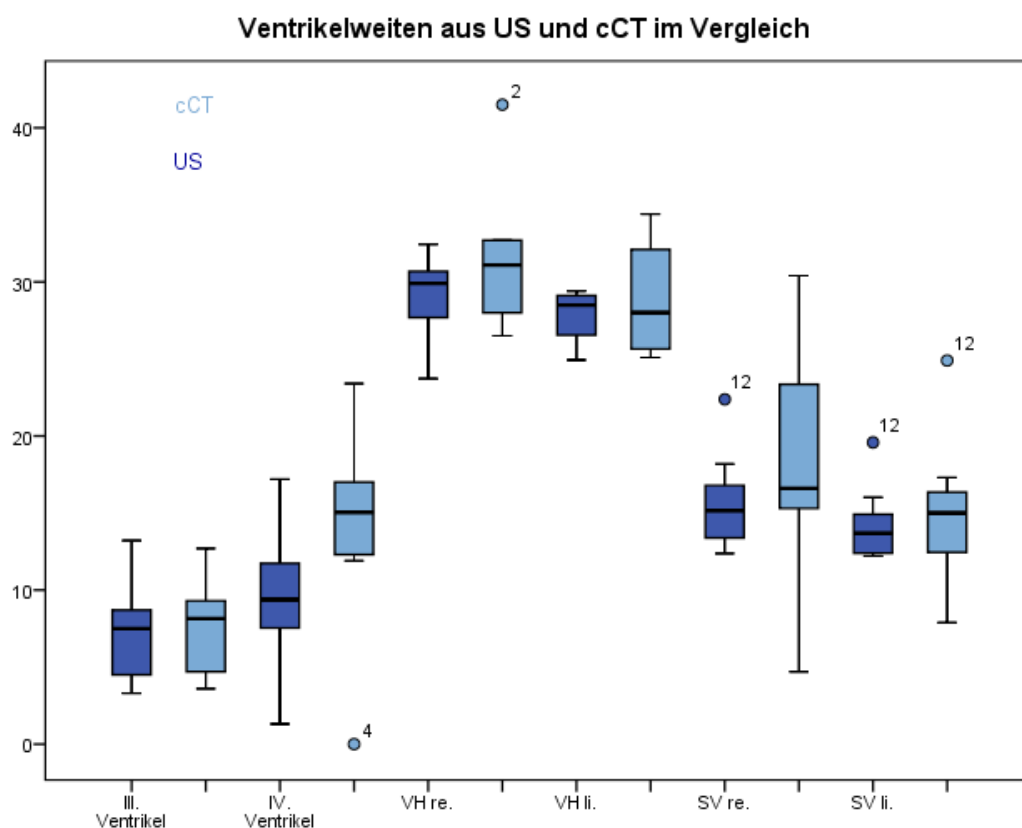


ABBILDUNG 3 BOXPLOTS DER VENTRIKELWEITEN AUS US UND CCT IM VERGLEICH

6.1.3 CEUS-VENTRIKULOGRAPHIE

Die Applikation des UKVs wurde bei allen 13 Patienten gut toleriert. Es kam in keinem Fall zu Änderungen des Blutdrucks, des intraventrikulären Drucks, der Sauerstoffsättigung oder Auffälligkeiten im EKG in der 30-minütigen Nachbeobachtungszeit.

Obwohl nur in zwei Fällen (Fall 2 und Fall 12) das temporale Schallfenster ausreichte, um aus den nativen Ultraschallbildern die Weiten aller vier Ventrikel zu bestimmen, konnte mittels der UKV-Applikation in allen 16 Fällen die Liquorzirkulation dargestellt werden.

In 15 Fällen konnte hierbei der kraniospinale Übertritt des UKV gezeigt werden.

In einem Fall (Fall 1) konnte die kraniospinale Passage des UKVs nicht dargestellt werden, weshalb die CEUS-Ventrikulographie ohne Konsequenz blieb.

In vier Fällen (Fall 2, 9, 10, 16) konnte als Konsequenz der CEUS-Ventrikulographie bei zweiseitiger Anlage von EVDs eine der beiden EVDs entfernt werden, da die Kommunikation des Ventrikelsystems dargestellt wurde. In drei Fällen (Fall 2, 9, 16) wurde im weiteren Verlauf die verbliebene EVD durch eine LD (Fall 2, 16) oder einen VP-Shunt (Fall 9) ersetzt.

In acht Fällen (Fall 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15) konnte als Konsequenz auf die CEUS-Ventrikulographie bei einseitiger Anlage von einer EVD diese entfernt werden. In vier Fällen (Fall 5, 7, 8, 12) wurde die weitere Liquordrainage über eine LD vorgenommen.

Bei Fall 3 konnte durch die Durchführung der CEUS-Ventrikulographie das Vorliegen eines isolierten rechten Temporalhorns bewiesen werden, was zur Anlage eines konnektierten VP-Shunts führte. Die Spitzen des Shuntes kamen hierbei im rechten und linken Temporalhorn zum Liegen.

Bei den Fällen 14 und 15 (Pat. 11) konnte durch die intraoperative Durchführung der CEUS-Ventrikulographie der Verdacht eines isolierten IV. Ventrikels ausgeräumt werden und bei einer erneuten Untersuchung mittels CEUS-Technik ein in den IV. Ventrikel eingelegter Katheter mit dem VP-Shunt konnektiert werden.

6.1.4 EXEMPLARISCHES BILDMATERIAL DER CEUS-VENTRIKULOGRAPHIE

Fall 12

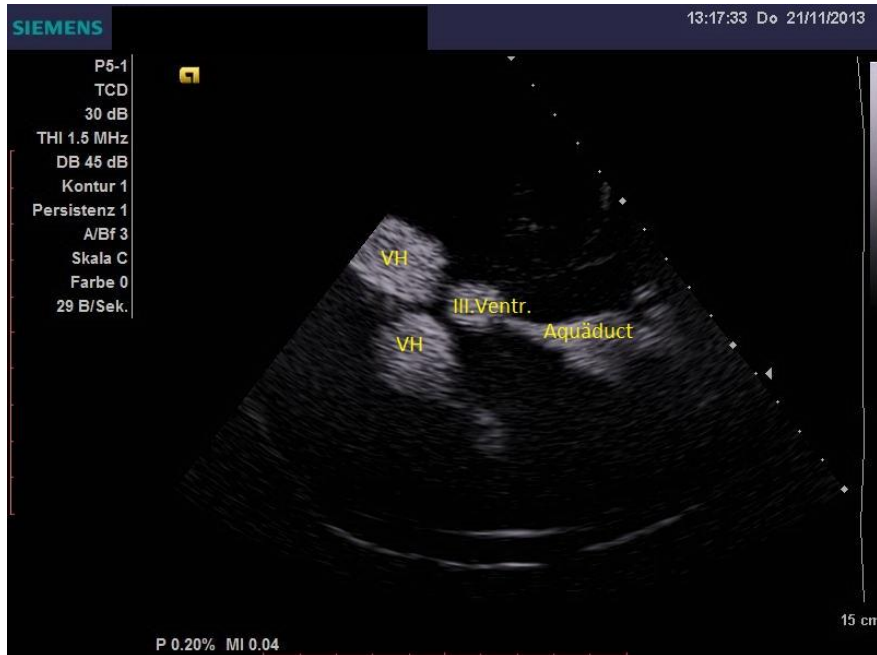


ABBILDUNG 4 VORDERHÖRNER, III. VENTRIKEL UND AQUÄDUKT IN DER CEUS

Fall 12



ABBILDUNG 5 SEITENVENTRIKEL IN DER CEUS

Fall 8

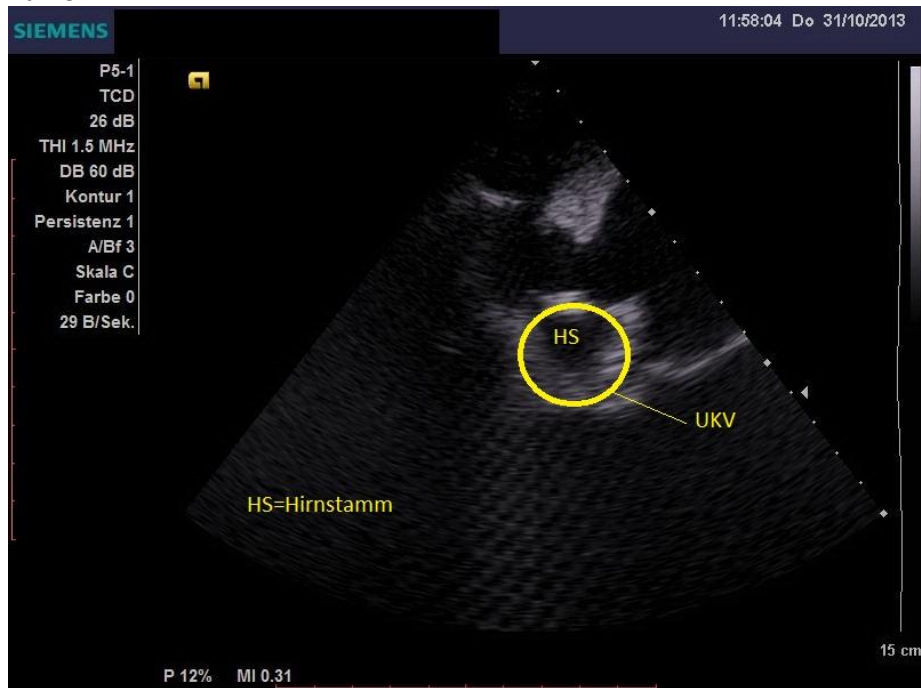


ABBILDUNG 6 HIRNSTAMM IN DER CEUS

6.2 TEIL 2 LIQUORDIAGNOSTIK UND LABORDIAGNOSTIK

Zur Auswertung gelangten 14 von 16 Fällen. Es gelang in 11 Fällen die Werte der Leukozyten im kompletten Zeitraum zu erheben. Das CRP konnte in 10 Fällen, das PCT in 8, die Körpertemperatur in 9, die LZZ in 1, das Liquorprotein in 6, das Liquorlaktat in 5 und das Verhältnis von Liquorglukose zu Blutglukose in 6 Fällen lückenlos erfasst werden.

Die MW der Leukozyten stiegen in fünf Fällen (5/11) nach der CEUS-Ventrikulographie an. Die MW des CRP stiegen in drei (3/10), die des PCT in drei (3/8), die der maximal gemessenen Körpertemperatur in sechs (6/9), die der LZZ in keinem (0/1), die des Liquorprotein in zwei (2/6) und die des Liquorlaktat in einem Fall (1/5) an. Das Verhältnis von Liquorglukose zu Blutglukose sank in zwei Fällen (2/6) ab. Tabelle 12 veranschaulicht oben genannte Veränderungen. Grau hinterlegt sind die ante und post CEUS-Ventrikulographie MW, bei denen sich die MW nach der CEUS-Ventrikulographie pathologisch veränderten.

TABELLE 6 MITTELWERTE DER LIQUOR- UND SERUMDIAGNOSTIK VOR UND NACH CEUS-VENTRIKULOGRAPHIE

Legende: MW = Mittelwert, a = ante CEUS, p = post CEUS, Leukos =

Leukozyten in G/L, CRP = C reaktives Protein in mg/L, PCT = Procalcitonin in mg/L, MaxTemp = Maximale Temperatur in °C, LZZ = Liquorzellzahl in Zellen/Mikroliter, LPrt = Liquorprotein in mg/dl, LLak = Liquorlaktat in mmol/L, Glc = Verhältnis von Liquorglukose zu Serumglukose in %

Pat. Nr.	Fal	MW Leukos a	MW Leukos p	MW CRP a	MW CRP p	MW PCT a	MW PCT p	MW MaxTemp a	MW MaxTemp p
1	1	18,66	18,92	56,6	20,8			37	37,4
1	2	9,08	8,26	34	22,8	0,02	0,02	38,44	38,72
2	3	3,93	3,41	4,6	23,5	0,02	0,1	36,78	36,96
3	4								
4	5	11,08	12,48	35,4	27,4	0,02	0,05		
5	6	17,58	12,23	3	48,6	0,02	0,05	37,68	38,04
6	7	7,12	6,77	98,6	64,4	0,42	0,2	37,44	37,02
7	8	10,08	5,9						
8	9	9,65	8	137,8	129			38,18	37,86
9	10			86,8	121,4	0,02	0,02	37,4	38
9	11								
10	12	10,24	12,45						
11	13								
11	14								
12	15	7,11	8,62	147	61,6	0,11	0,02	38,38	37,86
13	16	11,12	12,37	133,4	120,6	0,66	0,36	37,22	37,52

		MW LZZ a	MW LZZ p	MW LPrt a	MW LPrt p	MW Llak a	MW Llak p	MW Glc a	MW Glc p
1	1			2,79	1,87	5,4	3,92	49	54,4
1	2	831	395,8	0,81	0,76	6,26	4,68	27	28,2
2	3					6,14	5,38		
3	4								
4	5			0,29	0,49	1,88	2,88		
5	6								
6	7			1,91	4,49			48,2	30,6
7	8								
8	9							46,2	39,2
9	10			1,71	1,32			48,4	52
9	11								
10	12								
11	13								
11	14								
12	15								
13	16			2,28	1,09	5,26	3,08	37,8	43,2

6.2.1 GRAFISCHE DARSTELLUNG DER ZEITLICHEN VERLÄUFE DER PARAMETER

Grafisch dargestellt werden die zeitlichen Verläufe der Parameter eines jeden Patienten im zehntägigen Untersuchungszeitraum. Die roten horizontalen Linien kennzeichnen hierbei den oberen Normbereich des jeweiligen Parameters, die blauen vertikalen Linien den Zeitpunkt der CEUS-Ventrikulographie. Im Kapitel 7.1.2. „Ergebnisdiskussion- Liquordiagnostik und Labordiagnostik“ auf Seite 70 wird unter Heranziehen der Kasuistiken genauer auf den Verlauf der Parameter eingegangen.

6.2.1.1 LEUKOZYTEN

Als pathologisch wurde ein Anstieg der Leukozyten auf Werte über 10,2 G/L gewertet.

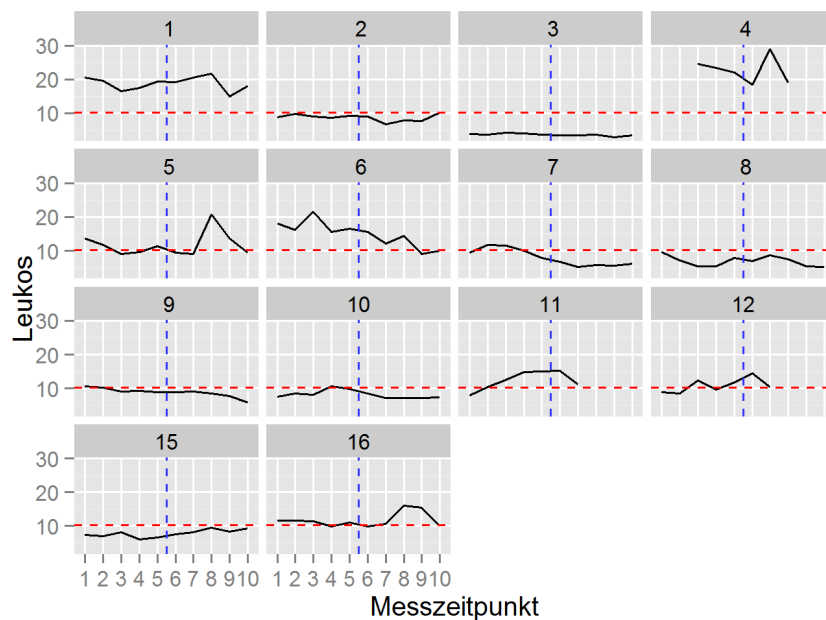


ABBILDUNG 7 GRAFISCHE DARSTELLUNG DER LEUKOZYTEN

6.2.1.2 C-REAKTIVES PROTEIN

Als pathologisch wurde ein Anstieg des CRP auf Werte über 5 mg/L gewertet.

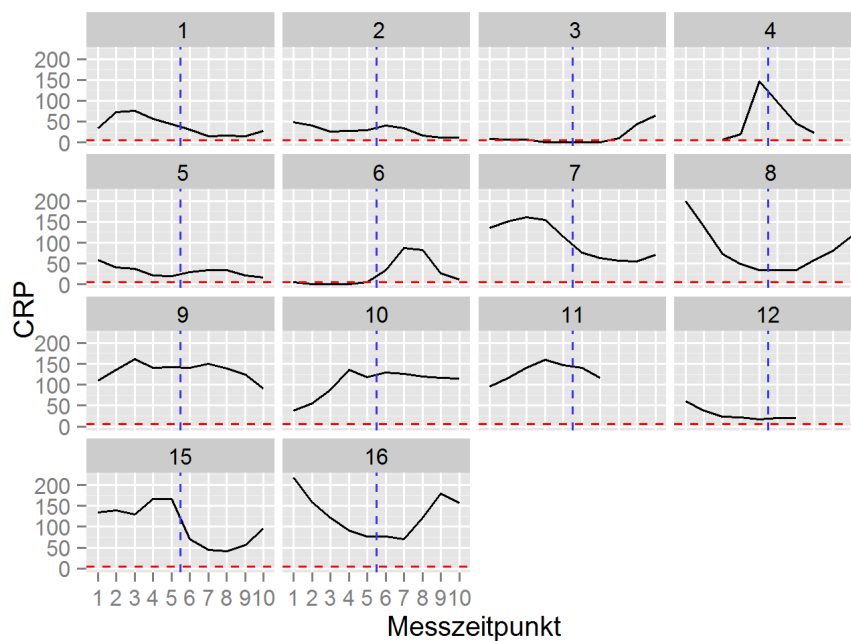


ABBILDUNG 8 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES C-REAKTIVEN PROTEINS

6.2.1.3 PROCALCITONIN

Als pathologisch wurde ein Anstieg des PCT auf Werte über 0,5 mg/L gewertet.

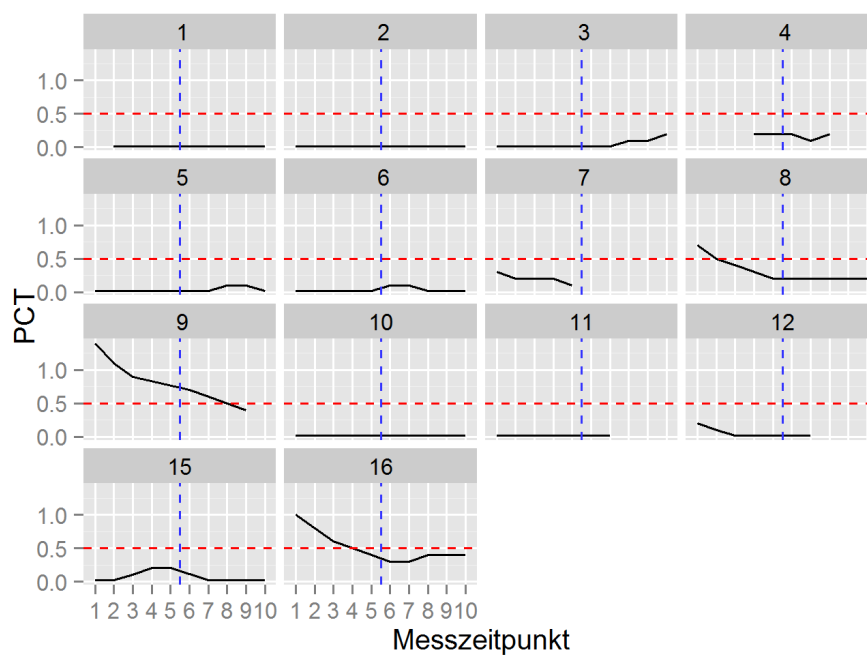


ABBILDUNG 9 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES PROCALCITONINS

6.2.1.4 MAXIMALE KÖRPERTEMPERATUR

Als pathologisch wurde ein Anstieg der maximalen Körpertemperatur auf Werte über 37,5°C gewertet.

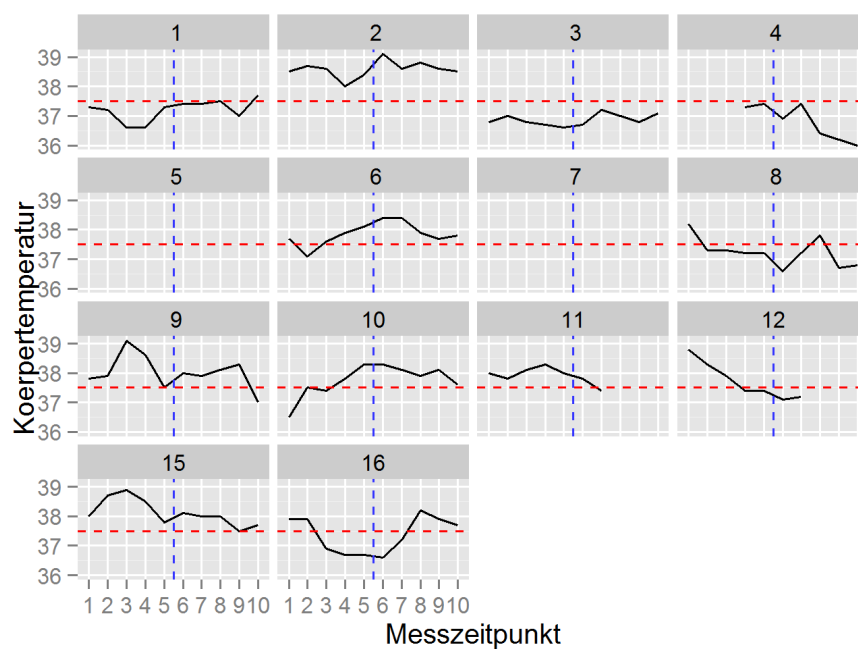


ABBILDUNG 10 GRAFISCHE DARSTELLUNG DER MAXIMALEN KÖRPERTEMPERATUR

6.2.1.5 LIQUORZELLZAHL

Als pathologisch wurde ein Anstieg der LZZ auf Werte über 5 Zellen/ Mikroliter gewertet.

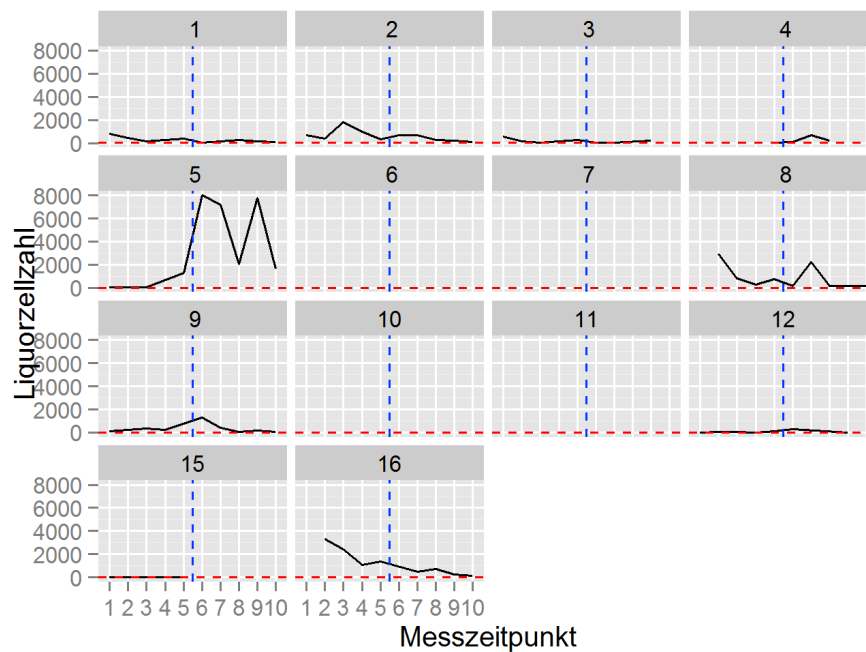


ABBILDUNG 11 GRAFISCHE DARSTELLUNG DER LIQUORZELLZAHL

6.2.1.6 LIQUORPROTEIN

Als pathologisch wurde ein Anstieg des Liquorproteins auf Werte über 0,45 mg/ dl gewertet.

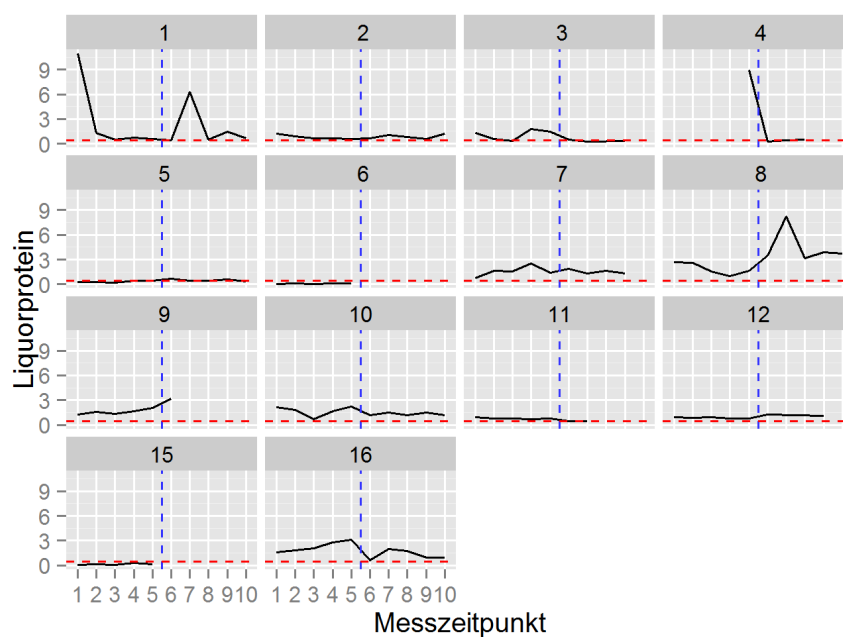


ABBILDUNG 12 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES LIQUORPROTEINS

6.2.1.7 LIQUORLAKTAT

Als pathologisch wurde ein Anstieg des Liquorlaktats auf Werte über 2,6 mmol/L gewertet.

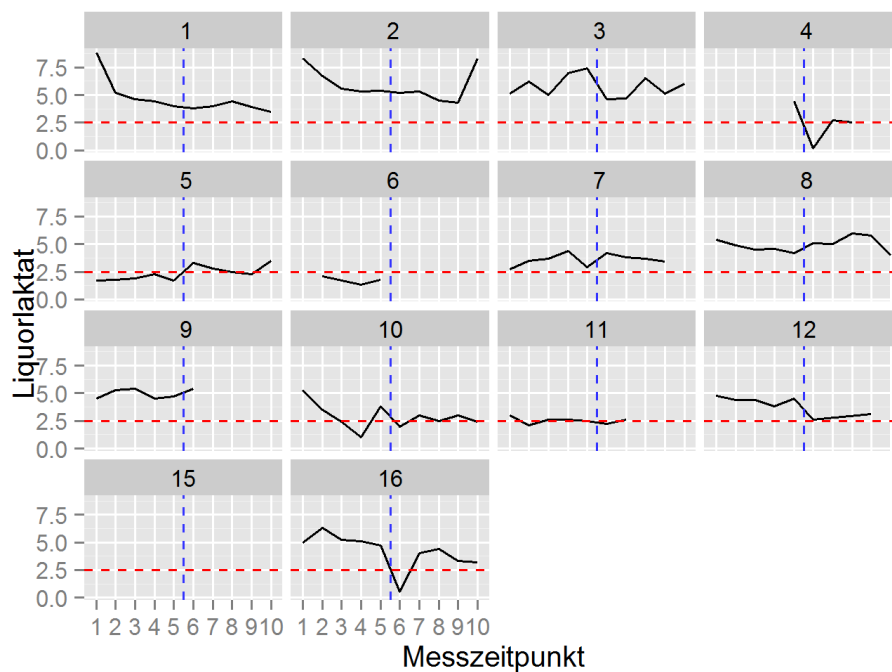


ABBILDUNG 13 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES LIQUORLAKTATS

6.2.1.8 VERHÄLTNISS VON LIQUORGLUKOSE ZU BLUTGLUKOSE

Als pathologisch wurde ein Abfall des Quotienten von Liquorglukose und Blutglukose auf Werte unter 50 % gewertet.

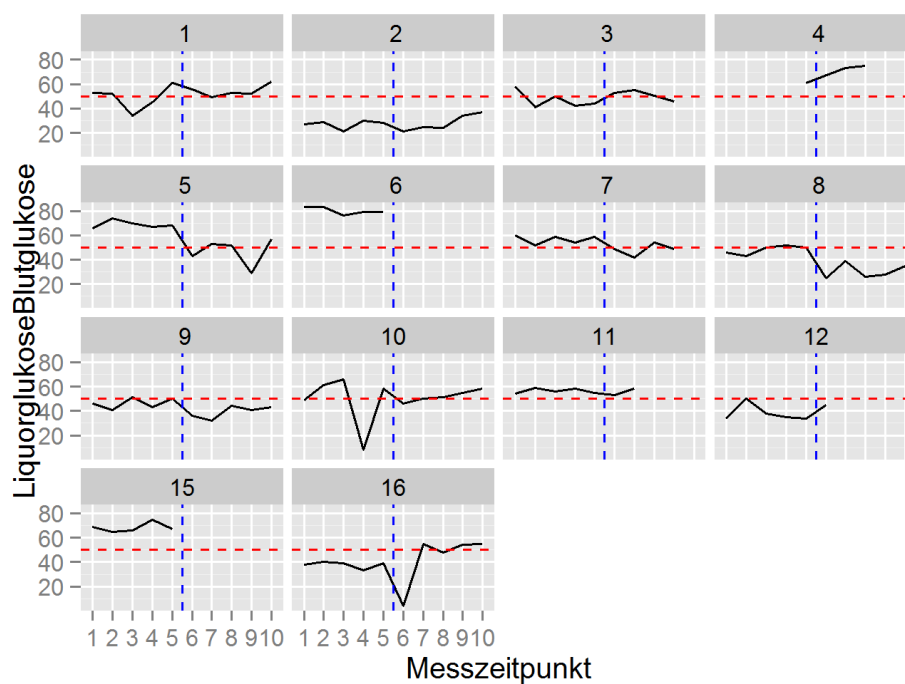


ABBILDUNG 14 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES VERHÄLTNISSES VON LIQUORGLUKOSE ZU BLUTGLUKOSE

6.3 KOSTEN-WIRKSAMKEITS-ANALYSE

In Zeiten wachsenden Kostendrucks müssen sich diagnostische und therapeutische Maßnahmen nicht selten an ihrer Wirtschaftlichkeit messen lassen. Eine Studie von Giesel et al. aus dem Jahr 2009 führt mit diesem Ziel eine Kosten-Minimierungs-Analyse durch und vergleicht die direkten Kosten der kontrastmittelunterstützten Abdominalsonographie mit denen der abdominellen CEUS Untersuchung, wäre sie kostendeckend abrechenbar. Es zeigt sich, dass die CEUS Untersuchung in der Diagnostik von Leberläsionen die günstigere Variante darstellt und bei flächendeckender Einführung ein enormes Einsparpotential bestünde (Giesel, Delorme, Sibbel, Kauczor, & Krix, 2009). Voraussetzung für die Durchführung einer Kosten-Minimierungs-Analyse ist die Annahme, dass die zu vergleichenden Verfahren gleichwertig sind, die Darstellung von Leberläsionen mittels CT und CEUS also gleichermaßen sicher gelingt. Im Bereich der Charakterisierung von Leberläsionen wurde in zahlreichen Studien bewiesen, dass die kontrastmittelunterstützte Sonographie der KM-CT nicht unterlegen ist. Gehen wir nun davon aus, dass dies auch für die CEUS-Ventrikulographie zutrifft, so lassen sich folgende Berechnungen anstellen:

Der vorliegenden Kostenanalyse liegen Tarifverträge, offizielle Listenpreise und die von uns gemessene und dokumentierte Zeit für beide Untersuchungsverfahren zugrunde. Betrachten wir die anfallenden Kosten beider Verfahren, so müssen die Kosten für das Kontrastmittel, den anwesenden Neurochirurgen und Pflegepersonal und für die Untersuchung an sich miteinbezogen werden.

Kostenpunkte, die bei beiden Verfahren anfallen wie Raummiete und Ausgaben für NaCl, Pflaster und Ähnliches sowie die Anschaffungskosten der Geräte werden außer Acht gelassen. Die zusätzlich anfallenden Kosten durch das Gehalt für den die CT-Ventrikulographie durchführenden Medizinisch Technischen Assistenten (MTA) der Radiologischen Abteilung ziehen wir ebenfalls nicht in Betracht, da diese Analyse nur die Kosten der Neurochirurgischen Abteilung betrachtet.

Laut Tarifvertrag des öffentlichen Dienstes (Stand 2015) beträgt das Gehalt eines an einer Universitätsklinik beschäftigten Facharztes ab dem vierten Jahr 74028 € im Jahr. Pro Minute bedeutet das ein Lohn von 0,51 €. Das Gehalt für eine

Intensivpflegekraft mit mindestens dreijähriger Berufserfahrung beträgt 35562 € im Jahr, pro Minute 0,26 €.

Der Preis für eine Ampulle mit 10 ml 250 mg Iod/ml, dem Inhaltsstoff von Solutrast® M250, beträgt laut Listenpreis 9,44 €. Bei einer CT- Ventrikulographie werden 4-10 ml appliziert. Es verbietet sich bei der CT-Ventrikulographie auf wiederverschließbare Behältnisse zurückzugreifen, sodass im Zweifelsfall 6 ml Solutrast® M250 verworfen werden müssen. Eine Packung SonoVue® mit einer 5 ml Ampulle kostet momentan 65,19 € (Giesel et al., 2009). Zwar werden für eine CEUS-Ventrikulographie nur 1-2 ml benötigt, jedoch ist der Rest der Ampulle zu verwerfen.

Die Durchführung einer cCT kostet laut dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassen 62,20 €, zusätzlich können 43,15 € bei Applikation von Kontrastmittel abgerechnet werden. Da die CEUS-Ventrikulographie noch kein zugelassenes Verfahren ist, existiert im Abrechnungskatalog selbstverständlich auch noch keine Ziffer. Für eine farbkodierte Duplexsonographie der intrakraniellen Gefäße können jedoch 25,22 € abgerechnet werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014).

Die Durchführung einer CT-Ventrikulographie beinhaltet von Seiten der Neurochirurgischen Abteilung den Transport in die Radiologie. Als Vorbereitungszeit hierfür müssen von vorne herein 30-40 Minuten veranschlagt werden. Dieser Zeitraum beinhaltet den Transport des Patienten, die Umstellung von Perfusoren, der Beatmungsmaschine und alle zur Kontrolle der Vitalparameter benötigten Geräte auf mobile Geräte, die sachgerechte Lagerung des Patienten und die Kontrolle des mitzuführenden Notfallequipments. Diese Aufgaben werden von einem ärztlichen Mitarbeiter sowie einer Pflegekraft ausgeführt. Die Durchführung der CT-Ventrikulographie dauert an unserem Haus noch einmal etwa 10 Minuten. Die CEUS-Ventrikulographie bedarf einer circa dreiminütigen Vorbereitungszeit (Anschalten des Gerätes, Aufziehen des Kontrastmittels) und kann ohne Assistenz einer Pflegekraft durchgeführt werden. Die Untersuchung an sich dauert im Mittel 3,15 Minuten und kann wiederum selbstständig durchgeführt werden (A. Becker et al., 2012).

Werden die genannten Kostenpunkte addiert, so ergeben sich für die Durchführung einer CT-Ventrikulographie 148,39 €-156,79 € und für die CEUS-Ventrikulographie 93,85 €.

Folgende Tabelle veranschaulicht dies.

TABELLE 7 KOSTENANALYSE, KM-CCT UND CEUS-VENTRIKULOGRAFIE IM VERGLEICH

	cCT	CEUS
Menge KM	4-10ml	1ml
Kosten KM*	9,44 pro 10ml Ampulle	65,19 pro 5ml Ampulle
Materialkosten pro Untersuchung	9,44 €	65,19 €
Dauer der Untersuchung	10 Min.	3,15 Min. (SD ± 56s)
Vorbereitungsdauer	30-40 Min.	3 Min.
Gehalt Arzt	0,56€/Min.	0,56€/Min.
Gehalt Pflege	0,28€/Min.	0,28€/Min.
Personalkosten Arzt Vorbereitung	16,8€-22,4€	1,76 €
Personalkosten Pflege Vorbereitung	8,4€-11,2€	Keine
Personalkosten Arzt Untersuchung	5,60 €	1,68 €
Personalkosten Pflege Untersuchung	2,80 €	Keine
Untersuchung	62,2€ + 43,15€	25,22 €
Insgesamt	148,39€-156,79	93,85 €

*bei intraventrikulärer Applikation darf eine angebrochene Ampulle nur einmal verwendet werden

7 DISKUSSION

7.1 ERGEBNISDISKUSSION

Es ist mit dieser Fallserie gelungen, mithilfe der CEUS-Ventrikulographie die Liquorzirkulation darzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass die bemessenen Weiten der Ventrikel im nativen Ultraschall und der cCT sich nicht signifikant unterscheiden. Nach intraventrikulärer Applikation des UKV konnte keine klinische Verschlechterung der Patienten in einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit festgestellt werden. Die Ergebnisse der Labor- und Liquoridagnostik sind nur eingeschränkt aussagefähig, da es nicht möglich war Confounder auszuschließen. Ferner ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass sich insbesondere die Werte des Liquorproteins und der Liquorzellzahl in ventrikulärem und spinalem Liquor unterscheiden und daher nicht unmittelbar miteinander verglichen werden können. Dies betrifft die Patienten, bei denen nach der CEUS- Ventrikulographie von einer EVD auf eine LD gewechselt wurde. Auch kommt es nach Parenchym- oder Subarachnoidalblutungen, sowie bei einliegendem Fremdmaterial in den Ventrikeln regelhaft zu einer Pleozytose. Änderungen der in der Labor- und Liquordiagnostik bestimmten Werte sind daher nicht ohne weiteres auf die Applikation des UKVs zurückzuführen.

7.1.1 TEIL 1 DARSTELLUNG DES VENTRIKELSYSTEMS UND DER LIQUORZIRKULATION IM ULTRASCHALL

In allen 16 Fällen konnte die Liquorzirkulation beurteilt werden. In 15 Fällen zeigte sich das Liquorsystem durchgängig. In vier Fällen konnte als Konsequenz auf die CEUS-Untersuchung bei beidseitiger Anlage von EVDs eine der beiden entfernt werden. In acht Fällen konnte die EVD nach Durchführung der Untersuchung entweder ersatzlos entfernt werden oder diese durch eine LD beziehungsweise einen VP-Shunt ersetzt werden.

Die gemessenen Weiten der Ventrikel im nativen US unterschieden sich nicht signifikant von denen aus der cCT-Bildgebung (III.Ventrikel p-Wert: 0,267; IV.Ventrikel p-Wert: 0,075; VH re. p-Wert: 0,256; VH li. p-Wert: 0,716; SV re. p-Wert 0,481; SV li. p-Wert 0,603). Die bereits vorliegenden Ergebnisse aus der Literatur, dass es mithilfe des transkraniellen Dopplerultraschalls gelingt, die

Ventrikel darzustellen und mit hoher Genauigkeit auszumessen, konnten hier bestätigt werden (Kiphuth et al., 2011). Allerdings ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt aussagekräftig, was bei Betrachtung der 95 % Konfidenzintervalle offensichtlich wird (III.Ventrikel: -1,8162 bis 0,5686, IV.Ventrikel: -10,0338 bis 0,584, VH re.: -9,52519 bis 3,37719, VH li.: -9,37397 bis 7,27897, SV re.: -11,40474 bis 6,05045, SV li.: -4,12113 bis 2,61256). Trotz der hohen Signifikanzwerte zeigt der breite Wertebereich der Konfidenzintervalle die große Spannbreite innerhalb derer sich die Mittelwertdifferenzen bewegen können. Dies ist mit Sicherheit mit der kleinen Stichprobe zu begründen.

Die Differenzen der gemessenen Ventrikelweiten aus beiden bildgebenden Verfahren US und cCT können durch die unterschiedlichen Schnittebenen erklärt werden: Bei der cCT werden mehrere Schnittbilder des Neurokraniums in der transversalen Ebene angefertigt. Somit werden die Ventrikel auch immer in der transversalen Ebene beurteilt. Bei der Ultraschalldiagnostik dagegen wird der Schallkopf auf den Temporalknochen aufgesetzt und zur Darstellung der Strukturen der Schallkopf nach kranial und kaudal geneigt. Der Insonationswinkel und der auszumessende Bereich ändern sich dementsprechend. Am deutlichsten zeigen sich die Auswirkungen der Angulation bei der Beurteilung des IV. Ventrikels, was anhand des p-Wertes ersichtlich wird (p-Wert: 0,075).

Folgende Abbildung demonstriert die Darstellung der Ventrikel zum einen in der MRT-Bildgebung und zum anderen in der US-Diagnostik.

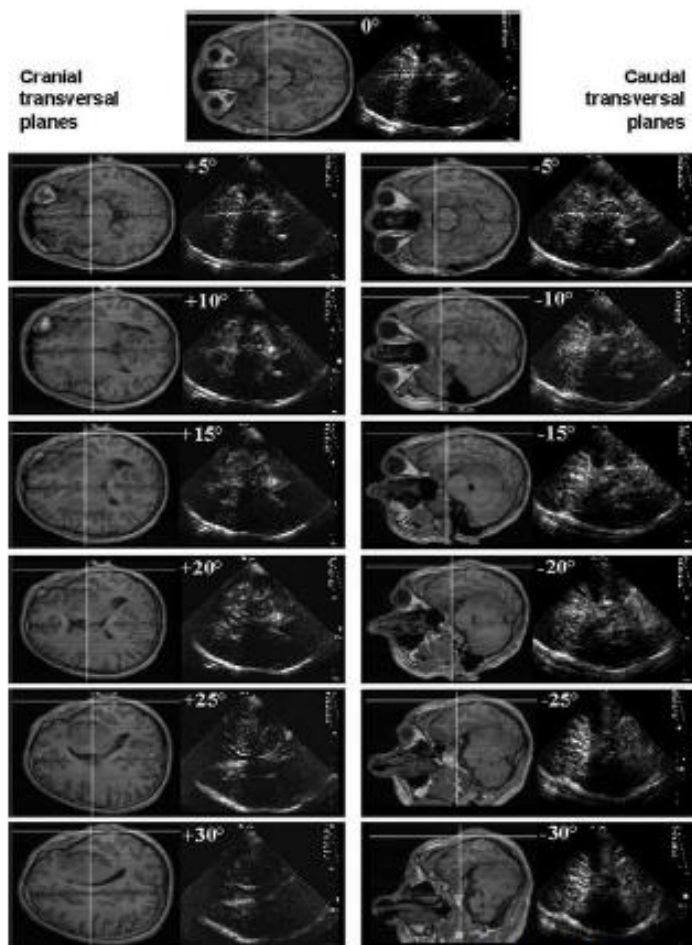


Fig. 2. Insonation planes for transcranial multiplanar US, transverse orientation.

(Kern et al., 2005)

ABBILDUNG 15 INSONATIONSWINKEL DES TRANSKRANIELLEN ULTRASCHALLS IN TRANSVERSALER SCHNITTEBENE

Im Rahmen der Entwöhnung von einer EVD ist die wiederholte Darstellung der Ventrikel unter kontinuierlichem Anheben des Drainagelevels unerlässlich. Statt der belastenden Prozedur einer KM-cCT wurde die CEUS-Ventrikulographie durchgeführt. Zeigte die CEUS-Ventrikulographie die Kommunikation des Ventrikelsystems und die ungehinderte Liquorzirkulation, wurde die EVD ersatzlos gezogen oder auf ein alternatives Drainagesystem gewechselt. Da die Kontroll- cCT-Bildgebung in allen Fällen nach der CEUS-Ventrikulographie stattfand, hätte sich hier, bei einer Fehlentscheidung, eine Erweiterung des Liquorsystems zeigen müssen. Folgerichtig wären die Patienten bei ansteigendem ICP auch klinisch auffällig geworden. In keinem der 12 Fälle, bei denen auf die Ultraschalluntersuchung die Entfernung einer oder der einzigen EVD folgte, war dies der Fall. Der Vorteil, den dieses neue Verfahren für neurochirurgische Intensivpatienten birgt, die mit einer EVD versorgt werden, ist enorm. Den

Patienten kann der belastende und riskante Transport von der Intensivstation in die Radiologie erspart und die Strahlenbelastung reduziert werden. Auch für die Neurochirurgische Klinik ergeben sich einige Vorteile. So ist die CEUS-Ventrikulographie eine rasch durchzuführende Methode. Anstatt der üblichen 40-50 Minuten, die ein Arzt und eine Pflegekraft zur Durchführung einer KM-cCT erübrigen müssen, kann die CEUS-Ventrikulographie von einem Untersucher ohne weitere Assistenz innerhalb von insgesamt 6,15 Minuten erfolgen. Es ist somit problemlos möglich, die Untersuchung in den Arbeitsalltag einer Intensivstation zu integrieren, ohne die gewohnten Arbeitsabläufe zu stören oder die Station verlassen zu müssen. Darüber hinaus birgt die CEUS Potential zur Kostenreduktion im medizinischen Sektor. Die Durchführung einer KM-cCT inklusive personeller Kosten belastet das Gesundheitssystem mit 148,39 €-156,79 € pro Untersuchung, wohingegen für eine CEUS-Ventrikulographie nur 93,85 € kalkuliert werden. Der Hauptteil der durch die CEUS verursachten Kosten kommt hierbei durch die Materialkosten von 65,19 € für eine Ampulle SonoVue® zustande, die aufgrund des Off-Label-Use vom Universitätsklinikum Marburg getragen werden. In einer Ampulle SonoVue® befinden sich 5 ml, von denen 4 ml nach Durchführung der Untersuchung verworfen werden müssen, da die Ampullen ohne Konservierungsstoffe nicht für die Mehrfachentnahme geeignet sind. Würde sich der Einsatzbereich von SonoVue® erweitern und kleinere Ampullen erhältlich sein, könnten die Kosten für die Durchführung der Ventrikulographie um ein erhebliches Maß weiter gesenkt werden. Bei 232 EVDs und 68 Shunts allein am Universitätsklinikum Marburg im Jahr 2013 überzeugt das neuartige Verfahren der CEUS-Ventrikulographie durch sein Kosteneinsparpotential.

Neben dem Einsatzbereich des Entwöhnens von der EVD wurde die CEUS-Ventrikulographie in einem Fall zur Diagnostik eines isolierten Temporalhorns angewandt. Bei der in Kapitel 5.5.2. näher beschriebenen Patientin 2 (Fall 3) kam es trotz bifrontal eingebrachter EVDs zur Erweiterung des rechten Temporalhorns. Durch die Durchführung der CEUS-Ventrikulographie konnte die Diagnose eines isolierten Temporalhorns gestellt werden. Aufgrund dieses Untersuchungsergebnisses erfolgte die Anlage eines VP-Shunt mit zwei konnektierten Kathetern.

Bei der Patientin 12 (Kapitel 5.5.11., Fall 13 und 14) konnte der Verdacht eines isolierten IV. Ventrikels nach Durchführung der CEUS-Ventrikulographie ausgeräumt werden. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Untersuchung intraoperativ im Rahmen einer Zystenfensterung erfolgte. Es wurde somit den Operateuren die Möglichkeit gegeben, den weiteren Verlauf der Operation an die Ergebnisse der Ventrikulographie anzupassen.

Neben den bereits genannten Vorteilen der CEUS-Methode gegenüber der cCT im Rahmen des Entwöhnens von der EVD ergeben sich in Anbetracht der beiden zuletzt beschriebenen Patienten weitere Anwendungsbereiche. Isolierte Ventrikel sind ein Krankheitsbild, das häufig in der Neonatologie und Pädiatrie nach intrazerebralen Blutungen oder Infekten zu beobachten ist (Fritsch & Schroeder, 2013), jedoch durchaus auch im Erwachsenenalter anzutreffen ist. Die offenen Fontanellen und Schädelnähte des Neugeborenen gewähren ein akustisches Fenster, durch das die Darstellung mittels Ultraschall sicher gelingen kann (Hofmann, Deeg, & Hoyer, 2005). Beim erwachsenen Patienten gestaltet sich dies durch den komplett verknöcherten Schädel komplizierter (Postert, Federlein, Przuntek, & Buttnik, 1997; Wijnhoud, Franckena, van der Lugt, Koudstaal, & Dippel, 2008). Auch hier könnte in der Diagnostik der CEUS-Ultraschall eine wichtige Rolle spielen.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass es bei Anwendung von UKVs in der US-Diagnostik zu Mechanischen Effekten, sogenannten Kavitationen, kommen kann, wenn ein MI $>0,4$ gewählt wird (Delorme et al., 2012). Bei der hier vorliegenden Fallserie lag der gewählte MI bei hemikraniektomierten Patienten im Mittel bei 0,078, bei allen anderen Patienten im Mittel bei 0,328. Es ist bekannt, dass Ultraschall potentiell die Integrität der Blut-Hirn-Schranke stören kann (Meairs & Alonso, 2007). Eine Studie aus dem Jahr 2008 widmete sich dieser Problematik und konnte nach intravasaler Applikation eines UKVs und anschließender US-Untersuchung keine Auffälligkeiten an der BBB in der anschließend durchgeführten MRT-Diagnostik feststellen. Der MI lag hier bei 0,7 (Jungehulsing et al., 2008). Kritisch anzumerken ist, dass in dieser Studie nur fünf Patienten untersucht wurden, es also fraglich ist, inwieweit die Ergebnisse übertragbar sind.

7.1.2 TEIL 2 LIQUORDIAGNOSTIK UND LABORDIAGNOSTIK

Neben den diagnostischen Vorteilen der Anwendung von UKVs bei der CEUS-Ventrikulographie war die Unbedenklichkeit der intraventrikulären Applikation von SonoVue® Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Schneider et al. publizierten im Jahr 1999, dass im Tiermodell bei intravasaler Applikation von SonoVue® keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit gegenüber Natriumchlorid bestünden (Schneider, 1999). Weitere klinische Studien dokumentierten in den folgenden Jahren insgesamt 22 Fälle (0,014 %) von schweren Nebenwirkungen nach der Anwendung von SonoVue®, von denen drei fatal endeten. Insgesamt wurden in diesen Studien 157838 Anwendungen von SonoVue® ausgewertet. Die Todesfälle traten dabei nur bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit auf. Dieses Erkenntnis führte zur Einschränkung des Anwendungsbereiches von SonoVue® bei eben diesem Patientenkollektiv (Dijkmans et al., 2005). Erst in den im Jahr 2014 herausgebrachten Herstellerangaben wurden die zahlreichen Kontraindikationen bei herzkranken Patienten zurückgenommen (Bracco International, 2012, 2014). Eine weitere Studie, die sich mit der Sicherheit der intravasalen Applikation des UKVs beschäftigte, erschien im Jahr 2008. Hierbei wurden 352 herzkranken Patienten nach der Anwendung des UKVs untersucht. Bei 7 Patienten (2 %) wurden Nebenwirkungen berichtet, die sich bei drei Patienten (0,9 %) in der Form von anaphylaktischen Schocks äußerten (Geleijnse et al., 2009). Weitere vom Hersteller angegebene Nebenwirkungen nach Applikation von SonoVue® sind: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Geschmacksstörung, Pruritus, Hautrötung, Ausschlag, Pharyngitis, Übelkeit, Brustschmerz, Schmerzen an der Injektionsstelle, Rückenschmerzen, Hitzegefühl und erhöhte Blutzuckerspiegel (Bracco International, 2015). Bei den Patienten dieser Fallserie konnten in keinem der 16 Fälle nach Durchführung der CEUS-Ventrikulographie Veränderungen in der Sauerstoffsättigung, des Blutdruckes oder im Elektrokardiogramm festgestellt werden. Viele der beschriebenen Nebenwirkungen sind jedoch subjektiver Natur, die von analgosedierten und intubierten Patienten schwerlich geäußert werden können. Da es sich bei der intraventrikulären Applikation um ein bisher noch nicht beschriebenes Anwendungsgebiet handelt, folgten wir dem Beispiel der bereits erschienenen Publikation aus unserer Klinik (A. Becker et al., 2012) und unterzogen Liquor und

Serum einer eingehenden Überprüfung nach der Durchführung der CEUS-Ventrikulographie. Auch wurde die täglich maximal gemessene Körpertemperatur dokumentiert. Anzumerken ist jedoch, dass es nicht gelang, die gewünschten Parameter bei den Patienten im gesamten Zeitraum von fünf Tagen vor und nach der CEUS-Ventrikulographie zu erheben. Gerade die Erfassung der besonders interessierenden Liquorwerte gestaltete sich schwierig. Auf die CEUS-Ventrikulographie folgte bei nachgewiesener ungestörter Liquorzirkulation der Zug einer oder der einzigen EVD. Wurde hiernach kein alternatives externes Liquordrainagesystem, wie eine LD, implantiert, war die Rekrutierung von Liquor nicht mehr möglich, folglich auch nicht die Diagnostik. Auch in den Fällen, bei denen eine LD eingebracht wurde, sind ventrikulärer und spinaler Liquor nicht unmittelbar zu vergleichen. Zu erwarten wäre, höhere LPrt- und LZZ-Werte im Spinalliquor zu messen (Gerber, Tumani, Kolenda, & Nau, 1998; Gressner & Arndt, 2007; Sommer et al., 2002). Ferner muss bei der Interpretation der Liquorbefunde berücksichtigt werden, dass es nach Parenchym- um Subarachnoidalblutungen zu einer deutlichen Pleozytose, einem Anstieg des Liquorlaktats und Abfall des Quotienten aus Liquorglukose und Serumglukose kommen kann. Reduzierte Liquorflussgeschwindigkeiten können zu Erhöhung des Liquorproteins führen. Einliegende Fremdkörper können ebenfalls mit einer Pleozytose einhergehen (Gressner & Arndt, 2007; Hilmar Prange & Bitsch, 2004; Reiber, 2006; Zettl et al., 2005). Betrachten wir die graphisch dargestellten Verläufe der jeweiligen Parameter jedes einzelnen Patienten, so ist festzustellen, dass der Verlauf der Parameter sehr heterogen und ohne Heranziehen der Kasuistiken kaum zu beurteilen ist. Nicht berücksichtigt werden in den Kasuistiken und der folgenden Diskussion weitere neben der EVD einliegende Zugänge und Katheter, die selbstredend einen zusätzlichen Infektfokus darstellen können, der hier keine Beachtung findet (Behnke et al., 2013; O'Grady et al., 2011).

Fall 1 und 2 (Diagnose: Tumor) werden gemeinsam diskutiert, da es sich um zwei Untersuchungen während eines Aufenthalts einer Patientin handelt. Nach der ersten CEUS-Ventrikulographie kam es zu einem Anstieg der Leukozyten auf maximal 21,7 G/L. Die Leukozyten stiegen allerdings bereits in den Tagen vor der CEUS-Ventrikulographie an und erreichten nur ihr Maximum am dritten Tag nach der CEUS. So wurde bereits am Tag vor der CEUS-Ventrikulographie ein

Leukozytenwert von 19,4 G/L gemessen. Das Liquorprotein stieg einmalig am zweiten Tag nach der CEUS von 0,42 mg/dl auf 6,3 mg/dl an und fiel bereits am Folgetag auf 0,5 mg/dl ab. Die Körpertemperatur stieg an Tag 5 des Nachuntersuchungszeitraumes auf 37,7° C an. Am dritten Tag nach der Untersuchung wurde eine Antibiose mit Rocephin beendet. Eine Erklärung für den Anstieg der Leukozyten und des Liquorproteins könnte der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* sein, der am sechsten Tag nach der Untersuchung im Trachealsekret und am neunten Tag danach im Liquor erbracht wurde. Fünf Tage nach dem Nachweis von Keimen im Liquor erfolgte die zweite CEUS-Ventrikulographie. Zwei Tage vor der Untersuchung wurde eine Antibiose mit Meropenem beendet. Es kam am ersten Tag nach der Ventrikulographie zu einem Anstieg der Körpertemperatur von 38,6° C auf 39,1° C. Das Liquorprotein stieg am zweiten Tag nach der Untersuchung von 0,66 mg/dl auf 1,06 mg/dl an. Nach einem Abfall auf 0,55 mg/dl stieg es am fünften Tag wieder auf 1,24 mg/dl an. Das Liquorlaktat blieb über den Verlauf stets im pathologischen Bereich bei Werten um die 5 mmol/L und stieg am fünften Tag nach der Untersuchung weiter auf über 8,3 mmol/L an. Das Verhältnis von Liquorglukose und Blutglukose erreichte zu keinem Zeitpunkt Werte über 50 %. Wie der Abbildung 10 „Körpertemperatur“, Kapitel 6.2.1., Seite 60, im Ergebnisteil dieser Arbeit zu entnehmen ist, litt die Patientin über den gesamten Untersuchungszeitraum an Fieber. So wurden innerhalb des zehntägigen Untersuchungszeitraumes zu keinem Zeitpunkt Temperaturen unter 38° C gemessen. Für den Anstieg der übrigen Parameter können keine Gründe genannt werden.

Bei Fall 3 (Diagnose: IVB) kam es ab dem dritten Tag nach der CEUS-Ventrikulographie zum kontinuierlichen Anstieg des CRP sowie des PCT. Das PCT blieb jedoch stets im normwertigen Bereich. Das CRP stieg von 1 mg/L auf maximal 64 mg/L am fünften post-CEUS-Ventrikulographie Tag an. Das Liquorlaktat wies über den gesamten Untersuchungszeitraum einen stark schwankenden Verlauf auf. So fiel es am ersten Tag nach der CEUS-Ventrikulographie von 7,4 mmol/L auf 4,6 mmol/L ab, stieg aber am dritten Messtag wieder auf 6,5 mmol/L an. Liquorprotein und Liquorzellzahl dagegen verhielten sich im Nachuntersuchungszeitraum unauffällig. Als Grund für den Anstieg der serologischen Infektparameter sowie des Liquorlaktats kann das

Absetzen der Antibiose am dritten Tag nach CEUS angeführt werden. Am vierten Tag nach der CEUS erfolgte die Entfernung der EVD.

Bei Fall 4 (Diagnose: Tumor) kam es zum einmaligen, sprunghaften Anstieg der Leukozyten am zweiten Tag nach der CEUS von 18,5 G/L auf 28,9 G/L, nachdem sie bis zum ersten Tag nach der CEUS stetig abgefallen waren. Bereits am dritten Tag nach der CEUS fielen die Leukozyten auf 18,9 G/L ab. Das CRP besserte sich Zeitraum nach der CEUS stetig und fiel von maximal 146 mg/L am Tag vor der CEUS auf zuletzt 23 mg/L ab. Die LZZ stieg am zweiten Tag nach der Untersuchung von 95 Zellen/ μ L auf Werte von über 600 Zellen/ μ L an, fiel jedoch bereits am Folgetag wieder auf 215 Zellen/ μ L ab. Das Liquorlaktat sank am Tag nach der CEUS von 4,4 mg/dl auf 0,2 mg/dl und stieg am zweiten Tag nach der Untersuchung auf 2,6 mg/dl. Es ist bei diesem Fall jedoch zu beachten, dass die Liquorparameter nur an vier von zehn Tagen (1 Messung vor CEUS-Ventrikulographie, 3 Messungen nach CEUS-Ventrikulographie) erfasst werden konnten. Drei Tage nach der CEUS-Ventrikulographie wurde die EVD entfernt.

Bei Fall 5 (Diagnose: Subarachnoidalblutung) kam es am dritten Tag nach der CEUS zu einem einmaligen Anstieg der Leukozyten von 8,98 G/L auf 20,4 G/L. Die LZZ wies im Nachuntersuchungszeitraum einen stark schwankenden Verlauf auf: So stieg sie am ersten Tag nach der CEUS sprunghaft von einem Ausgangswert von 1280 Zellen/ μ L auf knapp 8000 Zellen/ μ L an, fiel am dritten Tag nach der CEUS auf 2038 Zellen/ μ L ab, stieg bereits am Folgetag erneut auf knapp 8000 Zellen/ μ L an und fiel erst am fünften Tag nach der Untersuchung wieder auf Werte unter 2000 Zellen/ μ L. Das Liquorlaktat stieg am ersten Tag nach der CEUS von 1,7 mmol/L auf 3,3 mmol/L an, fiel im Verlauf jedoch wieder in den normwertigen Bereich. Das Liquorprotein stieg leicht am ersten post-CEUS-Tag von 0,39 mg/dl auf 0,71 mg/dl an. Es erfolgte noch am Tag der CEUS-Ventrikulographie der Zug der EVD mit anschließendem Einbringen einer LD. Über die LD erfolgte die weitere Liquordiagnostik. Bekanntermaßen sind die Zellzahlen des spinalen Liquors und des ventrikulären Liquors unterschiedlich, gleiches gilt für das Liquorprotein. Bei SAB bildet sich ein lumbaler zell- und proteinreicher Sludge auf dem Boden der gestörten Liquorzirkulation. Zunehmende Drainage des Liquors wird zur Liquorclearance herangezogen. Die suffiziente Drainage des lumbalen Liquors erklärt den Abfall des Liquorlaktats sowie den erwarteten Rückgang der Zellzahl,

sodass in der Summe der Befunde zum Augenblick der Drainage, aber insbesondere retrospektiv eine Entzündung des zentralen Nervensystems ausgeschlossen war.

Bei Fall 6 (Diagnose: ICB) stieg das CRP am zweiten Tag nach der Ventrikulographie vom normwertigen Bereich auf maximal 87 mg/L an, fiel im Verlauf jedoch wieder auf 12 mg/L ab. Die gemessenen Temperaturen stiegen im Zeitraum vor der CEUS-Ventrikulographie bis in den pathologischen Bereich an, erreichten ihr Maximum mit 38,4° C am zweiten Tag nach der Untersuchung und fielen hierauf wieder im Verlauf auf 37,7° C ab. Da am Tag der CEUS noch der Zug der EVD erfolgte, konnte im Nachuntersuchungszeitraum die Liquordiagnostik nicht stattfinden. Bei dem Patienten imponierte das klinische Bild einer Pneumonie, weshalb am ersten Tag nach der CEUS mit einer Antibiose begonnen wurde.

Bei Fall 7 (Diagnose: ICB) normalisierten sich Leukozyten und CRP im Nachbeobachtungszeitraum. Liquorlaktat und Liquorprotein blieben im gesamten zehntägigen Untersuchungszeitraum konstant im leicht erhöhten Bereich (Liquorlaktat: Schwankungen innerhalb 3,4 mmol/L und 4,2 mmol/L, Liquorprotein: Schwankungen innerhalb 1,3 mg/dl und 1,9 mg/dl). Der Quotient aus Liquorglukose und Blutglukose fiel am zweiten Tag nach der CEUS unter den Normbereich auf 42 %, stieg aber am Folgetag wieder auf 54 % an. LZZ und maximale Körpertemperatur wurden nicht erfasst. Beim beschriebenen Patienten erfolgte am Tag der CEUS das Entfernen der EVD. Diese wurde durch eine LD ersetzt. Am selbigen Tag wurde die Antibiose beendet.

Bei Fall 8 (Diagnose: SAB) lagen bereits im Voruntersuchungszeitraum hohe CRP-Werte von maximal 200 mg/L vor, die jedoch zum Zeitpunkt der CEUS auf 35 mg/L abgesunken waren. Ab dem dritten Tag nach der CEUS stieg das CRP wieder auf Werte von maximal 115 mg/L. Am dritten Tag nach der CEUS kam es zu einem einmaligen Temperaturanstieg auf 37,8° C. Am zweiten Tag nach der CEUS kam es zu einem sprunghaften Anstieg von LZZ und Liquorprotein. Das LZZ stieg hierbei von 142 Zellen/ μ L auf 2238 Zellen/ μ L, fiel am Folgetag jedoch auf 177 Zellen/ μ L. Das Liquorprotein stieg von 3,5 mg/dl auf 8,4 mg/dl und fiel am dritten Tag nach der CEUS auf 3,4 mg/dl ab. Das Liquorlaktat war über den gesamten

Untersuchungszeitraum erhöht und stieg leicht im Untersuchungszeitraum nach der CEUS an (Schwankungen vor CEUS innerhalb 4,2- 5,4 mmol/L, nach CEUS innerhalb 4,0- 6,0 mmol/L). Direkt nach der CEUS fiel der Quotient aus Liquorglukose und Blutglukose unter 50 % und stieg über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum nicht mehr an. Bei dem Patienten wurde während des Aufenthaltes *Staphylococcus saprophyticus* im Trachealsekret nachgewiesen, was zu einer antibiotischen Behandlung führte. Diese wurde einen Tag vor der CEUS-Ventrikulographie beendet. Am Tag der CEUS wurde die EVD entfernt und eine LD eingebracht, über die die Liquordiagnostik erfolgte. Auch hier ist ein Anstieg der Liquorzellzahl und des Liquorproteins zum einen durch die Bestimmung der Werte aus dem spinalen Liquor zu erklären. Zum anderen befand sich der beschriebene Patient aufgrund einer SAB in der hiesigen Klinik, was den sprunghaften Anstieg der LZZ und des Liquorproteins und den ebenso raschen Abfall beider Parameter nach Wechseln des Drainagesystems erklärt.

Bei Fall 9 (Diagnose: SAB) sanken die serologischen Infektparameter im Nachuntersuchungszeitraum konstant ab, Leukozyten und PCT bis in den normwertigen Bereich. Die Körpertemperatur wies über den gesamten zehntägigen Untersuchungszeitraum starke Schwankungen auf, erreichte vor der CEUS maximal 39,1° C, fiel am Tag vor der CEUS auf 37,5° C und stieg im Nachuntersuchungszeitraum erneut auf maximal 38,3° C an. Die LZZ stieg von 224 Zellen/ μ L am Tag vor der CEUS auf 1297 Zellen/ μ L und fiel am zweiten Tag nach der CEUS auf 433 Zellen/ μ L. Liquorprotein und Liquorlaktat wurden nur bis zum ersten Tag nach der CEUS erfasst. Das Liquorlaktat wies, soweit erfasst, konstant hohe Werte um die 5 mmol/L auf. Das Liquorprotein stieg am ersten Tag nach der CEUS von 2 mg/d auf 3,14 mg/dl an. Der Quotient aus Liquorglukose und Blutglukose erreichte über den gesamten zehntägigen Untersuchungszeitraum keine Werte über 50 %. Bei der Patientin wurde am Tag nach der CEUS die rechtsseitig einliegenden EVDs entfernt und die linkseitig einliegende gewechselt, was den Abfall der LZZ erklären kann. Am selben Tag wurde die Antibiose von zwei Antibiotika auf ein Antibiotikum reduziert. Sechs Tage nach der CEUS wurden gramnegative Stäbchen im Liquor nachgewiesen, was eine Ursache für den niedrigen Quotienten aus Liquorglukose und Blutglukose sein könnte.

Fall 10 und 11 (Diagnose: ICB) werden gemeinsam diskutiert, da es sich um den stationären Aufenthalt eines einzelnen Patienten handelt. Nach Durchführung der ersten CEUS-Ventrikulographie blieben PCT und Leukozyten im normwertigen Bereich. Das CRP blieb konstant hoch auf Werten von 120 mg/L. Die Körpertemperatur war bereits am Tag vor der CEUS auf 38,3° C angestiegen und fiel erst am fünften Tag nach der CEUS auf 37,5° C. Liquorprotein und Liquorlaktat fielen am ersten Tag nach der CEUS von 2,23 mg/dl auf 1,2 mg/dl, beziehungsweise von 3,8 mmol/L auf 2 mmol/L und blieben im weiteren Verlauf konstant. Die LZZ wurde nicht bestimmt. Am Tag der CEUS wurde die rechts einliegenden EVD gezogen und das weitere Monitoring über die links einliegende EVD vorgenommen. Im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten CEUS wurde im Trachealsekret *Enterobacter* spezie nachgewiesen. Nach der zweiten CEUS erfolgte nur für zwei weitere Tage die Liquor- und Serumdiagnostik, da sich der klinische Zustand des Patienten besserte. Hierbei wurde nachgewiesen, dass die Leukozyten, das CRP und die Körpertemperatur sanken. Die anderen gemessenen Parameter blieben konstant auf niedrigen Werten. Zwei Tage nach der CEUS wurde die verbliebene EVD entfernt.

Bei Fall 12 (Diagnose: Shuntinfektion) stiegen die Leukozyten einmalig am Tag nach der CEUS von 11,7 G/L auf 14,5 G/L, fielen bereits am Folgetag jedoch wieder in den Normbereich ab. Das CRP blieb nach der CEUS auf konstant leicht erhöhten Werten von 20 mg/L. Das LZZ sowie das Liquorprotein stiegen moderat an, was durch den Ersatz der EVD durch eine LD noch am Tag der CEUS erklärt werden kann. Das Liquorlaktat fiel nach CEUS von 4,5 mmol/L auf 2,6 mmol/L.

Bei Fall 15 (Diagnose: IVB) sank das CRP nach der CEUS von 166 mg/L auf 70 mg/L. Die Körpertemperatur sank ebenfalls im Zeitraum nach der CEUS von febrilen Temperaturen im Voruntersuchungszeitraum auf 37,5° C am vierten Tag nach der CEUS. Die Liquorparameter, die vor der CEUS unauffällig waren, wurden nach der CEUS nicht mehr erfasst, da die einliegende EVD ersatzlos noch am selben Tag entfernt wurde.

Bei Fall 16 (Diagnose: SAB) kam es am dritten Tag nach Durchführung der CEUS zum Anstieg der Leukozyten von 10,6 G/L auf 16 G/L, des CRP von 70 mg/L auf 120 mg/L und der Körpertemperatur von 37,2° C auf 38,2° C. Leukozyten und

Körpertemperatur normalisierten sich im Verlauf wieder. Liquorprotein und Liquorlaktat waren bereits im Zeitraum vor der CEUS erhöht. Am Tag nach der CEUS kam es zu einem initialen Absinken auf 0,65 mg/dl beziehungsweise 0,5 mmol/L. Beide Parametertiegen ab dem zweiten Tag wieder auf maximal 2 mg/dl beziehungsweise 4,4 mmol/L an, erreichten jedoch beide nicht die maximal gemessenen Werte des Voruntersuchungszeitraumes. Das Verhältnis der Liquorglukose zur Blutglukose war im gesamten Zeitraum vor der CEUS unterhalb 50 %, verschlechterte sich am ersten Tag nach der CEUS dramatisch, erreichte aber ab Tag zwei erstmals Werte oberhalb von 50 %. Als Konsequenz der CEUS-Ventrikulographie wurde am selben Tag die linksseitige EVD entfernt und die rechtsseitige gewechselt. Dies kann als Grund für die initiale Verbesserung der liquordiagnostischen Parameter aufgeführt werden. Das starke Absinken des Quotienten aus Liquorglukose und Blutglukose am ersten Tag nach der CEUS auf 4 % kann durch einen möglichen Messfehler erklärt werden. Der Patient stand aufgrund von eitrigem Trachealsekret und rezidivierend hohen serologischen und im Liquor gemessenen Infektparametern über den gesamten Verlauf des stationären Aufenthaltes unter antibiotischer Therapie.

In Zusammenschau der beschriebenen Fälle wird offensichtlich, dass es sich aufgrund der geringen Fallzahl schwierig gestaltet, eine Aussage über die Unbedenklichkeit, aber auch über potentielle Gefahren der intraventrikulären Applikation von SonoVue® zu treffen. Bei nahezu allen Patienten unterlagen die untersuchten Parameter mehr oder weniger starken Schwankungen, die auch unter Miteinbeziehen der Kasuistiken nicht immer hinreichend erklärt werden können. Es muss allerdings festgehalten werden, dass auch bei eingeschränkter Aussagekraft der Labor- und Liquordiagnostik es bei keinem der Patienten zu einer klinischen Verschlechterung nach intraventrikulärer Applikation des UKVs kam, was bei einer sich anbahnenden Ventrikulitis zwingend zu erwarten wäre.

Zusätzlich ist hervorzuheben, dass in dieser Fallserie die Daten von 13 Patienten zur Auswertung kommen. In den beschriebenen Studien zu Nebenwirkungen bei intravasaler Applikation von SonoVue® wurde ein erheblich größeres Patientenkollektiv untersucht und nur bei einer Minderheit der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen registriert (0,014 % Dijkman, 2 % Geleijnse).

7.2 METHODENKRITIK

7.2.1 TEIL 1 DARSTELLUNG DES VENTRIKELSYSTEMS UND DER LIQUORZIRKULATION IM ULTRASCHALL

Kritisch anzumerken ist, dass im Rahmen dieser Fallserie ein kleines Patientenkollektiv von 13 Patienten mit insgesamt 16 Fällen zur Auswertung kommt.

Im Rahmen der Darstellung der Ventrikel in der nativen US-Untersuchung ist von Nachteil, dass teilweise diese Untersuchung nicht durchgeführt wurde beziehungsweise wegen des fehlenden temporalen Schallfensters nicht durchgeführt werden konnte. Für die CEUS-Ventrikulographie an sich ist dies ohne Bedeutung. Allerdings wurde anhand des Vergleichs der Ventrikelweiten aus der nativen US-Untersuchung und der nativen cCT beurteilt, ob das Ergebnis der CEUS-Ventrikulographie richtig war und somit die daraus gezogenen Konsequenzen.

Anhand des Untersuchungsergebnisses der CEUS-Ventrikulographie wurde entschieden, ob eine einliegende EVD noch notwendig ist oder ob sie gezogen werden konnte. Bei Fehlentscheidung wäre eine Erweiterung des Ventrikelsystems durch eine Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten auffällig geworden. Um eine absolut zuverlässige Kontrolle der CEUS-Ventrikulographie zur Hand zu haben, hätte bei allen Patienten zusätzlich zur CEUS-Ventrikulographie eine KM-cCT-Ventrikulographie durchgeführt werden müssen. Der die Untersuchung durchführende Arzt publizierte bereits erste Ergebnisse der CEUS-Ventrikulographie im Jahr 2012 (A. Becker et al., 2012). Bei den damals untersuchten Patienten verbot sich aufgrund ihres kritischen Zustandes der Transport in die Radiologie und das weitere Prozedere orientierte sich an den Ergebnissen der CEUS-Ventrikulographie. Bei allen Patienten gelang hierbei die Darstellung der Ventrikel und der Liquorzirkulation, sodass nach sorgfältiger Abwägung auch in der vorliegenden Fallserie auf die Durchführung einer KM-cCT als Kontrolle verzichtet wurde.

7.2.2 TEIL 2 LIQUORDIAGNOSTIK UND LABORDIAGNOSTIK

Kritisch anzumerken bei der Untersuchung des Liquors und des Serums ist neben der geringen Größe der in der Fallserie untersuchten Patientengruppe, dass die

gewünschten Parameter nur lückenhaft erfasst werden konnten. Gründe hierfür sind Verlegungen oder Entlassungen der Patienten und die Entfernung der EVD. Konnten bei den Serumparametern noch bei der Mehrheit der Fälle die Werte vollständig erfasst werden, so war dies bei den besonders interessierenden Liquorwerten nicht der Fall. Das Entfernen der EVD, als Konsequenz der ungestörten Liquorzirkulation, verhinderte die weitere Erfassung der Liquorparameter, sofern keine LD eingebracht wurde. Doch auch bei weiterer Rekrutierung von Liquor über eine LD liefern die hieraus bestimmten Werte keine vergleichbaren Parameter, da sich die Werte von Zellzahlen und Liquorprotein in spinalem und ventrikulärem Liquor unterscheiden. Weiter war es nicht möglich, Confounder auszuschließen: Antibiotische Therapien, Wechsel der Medikamente oder ihr Absetzen, Neuinfektionen, Ziehen der EVD, Einbringen einer LD oder eines VP-Shuntes und die zur Aufnahme führenden Krankheitsbilder sind mögliche Ursachen für Schwankungen in der Zusammensetzung des Liquors und Serums. Zu versuchen, ein Kollektiv zusammenzustellen, bei dem die genannten Confounder nicht vorliegen, ist bei intensivmedizinischen Patienten nicht realisierbar.

Die Applikation von SonoVue® führte in dem 30-minütigen Nachuntersuchungszeitraum bei keinem der hier untersuchten Patienten zu klinisch nachweisbaren Auffälligkeiten hinsichtlich O₂-Sättigung, arteriellem Blutdruck, Intraventrikulären Druck und EKG. Dies kann aus genannten Gründen nicht zu der Verallgemeinerung führen, dass die intraventrikuläre Applikation von SonoVue® unbedenklich für Patienten sei. Ebenso verhält es sich mit den Ergebnissen der Labordiagnostik und Liquordiagnostik. So liefern sie unter Berücksichtigung der Kasuistiken und des klinischen Zustandes der Patienten keinen Hinweis auf das Auftreten einer Ventrikulitis nach Applikation von SonoVue®. Die registrierten Schwankungen in der Zusammensetzung von Serum und Liquor können nicht ohne weiteres auf die Anwendung von SonoVue® zurückgeführt werden.

Es wäre wünschenswert, die Ergebnisse dieser Fallserie durch weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen zu untermauern.

7.3 EINEBETTUNG IN DIE LITERATUR

Die CEUS-Ventrikulographie ist ein innovatives Verfahren, sodass abgesehen von einer Publikation aus der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg (A. Becker et al., 2012) keine Literatur vorliegt.

In dieser Arbeit wurde bei 6 neurochirurgischen kritisch kranken Patienten die CEUS-Ventrikulographie durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Ventrikelweiten in den bildgebenden Verfahren US und cCT nachgewiesen werden. Die CEUS-Ventrikulographie konnte bei allen 6 Patienten die Zirkulation des Liquors darstellen und zeigte in 5 Fällen die kraniospinale Passage des UKV. Klinisch kam es zu keinen Auffälligkeiten im 30-minütigen Nachuntersuchungszeitraum. Die Arbeit von Becker et al. unterzog im Gegensatz zu der vorliegenden Fallserie nur den Liquor einer eingehenden Prüfung und konnte keine Änderungen in dessen Zusammensetzung nach der CEUS-Ventrikulographie feststellen.

In der Vergangenheit wurde bereits gezeigt, dass mittels transkraniellern Dopplerultraschall die Darstellung der Seitenventrikel im Rahmen der Weaning-Prozedur gelingt (Kiphuth et al., 2011). Limitiert wird dieses Verfahren durch die fehlende Darstellbarkeit der Ventrikel bei insuffizientem temporalem Schallfenster, welches bei bis zu 18 % aller Erwachsenen vorliegt (Meyer-Wiethe et al., 2009). Die in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg entwickelte CEUS-Ventrikulographie überwindet dieses Hindernis durch die Applikation eines UKVs über die EVD. Somit wird gewährleistet, dass auch bei ungenügendem Schallfenster die Ventrikel darstellbar sind sowie die Liquorzirkulation in Echtzeit verfolgt werden kann.

7.4 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Es ist gelungen, mittels der CEUS-Ventrikulographie die Ventrikel und die Liquorzirkulation darzustellen. Wir glauben, hiermit ein bettseitiges Verfahren zur Hand zu haben, das alternativ zur KM-cCT im Entwöhnungsprozess von der EVD eingesetzt werden kann. Zusätzlich hierzu konnte die vorliegende Arbeit weitere mögliche Anwendungsbereiche der CEUS-Ventrikulographie aufzeigen, wie zum

Beispiel die Diagnostik von isolierten Ventrikeln oder die intraoperative Navigation zu den Ventrikeln.

Bei den untersuchten Patienten konnten keine klinischen Auffälligkeiten nach intraventrikulärer Applikation von SonoVue® festgestellt werden. Aufgrund der lückenhaften Erfassung der Liquor- und Laborparameter und diverser Confounder kann keine allgemeingültige Aussage über die Unbedenklichkeit von SonoVue® bei dieser Untersuchungstechnik getroffen werden. Es gibt allerdings auch keinen klinischen Hinweis darauf, dass die gegenteilige Feststellung, SonoVue® sei schädlich, zutrifft. Für die Zukunft sind Untersuchungen an größeren Patientengruppen über die Unbedenklichkeit von SonoVue® bei intraventrikulärer Applikation anzustreben.

8 ZUSAMMENFASSUNG

8.1 ZUSAMMENFASSUNG

Während des Entwöhnens von einer EVD gehören wiederholt durchgeführte cCTs und CT-Ventrikulographien zur Routineprozedur. Damit verbunden sind Risiken für die Patienten, einmal bedingt durch den intrahospitalen Transport (Beckmann et al., 2004; Bercault et al., 2005) sowie durch die Strahlenbelastung der CT-Untersuchung (Moskowitz et al., 2010). Darüber hinaus stellt der Transport eines kritisch kranken Patienten ein zeit- und kostenintensives Geschehen dar (Waydhas, 1999). Von Vorteil erscheint es daher, eine aussagekräftige bettseitige bildgebende Methode zur Hand zu haben. In der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg wurde die CEUS-Ventrikulographie entwickelt, bei der ein UKV über die einliegende EVD in die Ventrikel appliziert und mittels des Gewebe-Harmonic-Imaging Modus dargestellt wird. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob die Darstellung der Liquorzirkulation durch die CEUS-Ventrikulographie sicher gelingt, jedoch weniger risikobehaftet als die Durchführung einer cCT-Ventrikulographie ist.

Ein erfahrener Ultraschall-Untersucher führte bei 13 Patienten in insgesamt 16 Fällen nach einem transkraniellen Ultraschall der Ventrikel die CEUS-Ventrikulographie durch. Die im nativen US gemessenen Ventrikelweiten wurden mit denen aus der cCT-Bildgebung, die nach der CEUS-Ventrikulographie angefertigt wurde, verglichen. In einem Zeitraum von fünf Tagen vor und nach der Applikation des UKV SonoVue® wurde die Zusammensetzung des Liquors und des Serums auf Veränderungen untersucht (Leukozyten, CRP, PCT, LZZ, LPrt, LLak, LGlc/BGlc) und die tägliche maximale Körpertemperatur erfasst.

Es konnte gezeigt werden, dass die Weiten der Ventrikel im nativen Ultraschall und der cCT sich nicht signifikant unterscheiden (III.Ventrikel p-Wert: 0,267; IV.Ventrikel p-Wert: 0,075; VH re. p-Wert: 0,256; VH li. p-Wert: 0,716; SV re. p-Wert: 0,481; SV li. p-Wert: 0,603). Es gelang in allen 16 Fällen die Liquorzirkulation nach intraventrikulärer Applikation des UKV darzustellen. In 15 Fällen konnte der Übertritt des UKV gezeigt werden. Es konnte keine klinische Verschlechterung der Patienten in einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit

festgestellt werden. Auch in der Labor- und Liquordiagnostik wurden unter Heranziehen der Kasuistiken in einem fünftägigen Nachuntersuchungszeitraum keine Hinweise auf eine Ventrikulitis gefunden. Werden CT-Ventrikulographie und CEUS-Ventrikulographie hinsichtlich des Kosten- und Zeitfaktors miteinander verglichen, so belaufen sich die Kosten für die CT-Ventrikulographie auf 148,39 € bis 156,79 € bei einem Zeitaufwand von ungefähr 40-50 Minuten, während für eine CEUS-Ventrikulographie 93,85 € veranschlagt werden müssen bei ungefähr 6-minütiger Untersuchungsdauer.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die geringe Stichprobengröße eingeschränkt. Dennoch liefert die CEUS-Ventrikulographie eindeutige Ergebnisse, die großes Potential im Bereich der Darstellung der Ventrikel bei verschiedenen Krankheitsbildern bergen. Die Labor- und Liquordiagnostik konnte aufgrund von Verlegung oder Entlassung der Patienten und Entfernen der EVD nach Durchführung der CEUS-Ventrikulographie nur bei der Minderheit der Patienten lückenlos durchgeführt werden. Antibiotische Behandlungen, Infekte der Patienten, Wechsel von EVD auf LD und die zur Aufnahme führenden Krankheitsbilder stellen Confounder dar, welche die erfassten Parameter beeinflussen können. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten deskriptiven Verläufe der Labor- und Liquorparameter liefern keine Hinweise dafür, dass die intraventrikuläre Applikation von SonoVue® eine Infektion des Ventrikelsystems hervorruft. Um dies zu beweisen, sind in der Zukunft weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven anzustreben.

8.2 ABSTRACT

During external ventricular drainage (EVD) weaning, repeated cranial computed tomographies (cCT) and cranial computed ventriculographies are necessary to evaluate ventricle width. Affiliated with these diagnostic procedures are risks for the patients, caused by intrahospital transfer (Beckmann et al., 2004; Bercault et al., 2005) and radiation doses due to the CT-examination (Moskowitz et al., 2010). Furthermore intrahospital transportation of a critically ill patient is a time and labour consuming procedure (Waydhas, 1999). Hence it is advantageous to develop a bedside diagnostic method. In the department of neurosurgery at the university hospital of Marburg the contrast enhanced ultrasound (CEUS)

ventriculography was developed. One milliliter of an ultrasound contrast agent (UCA) SonoVue® was administered via EVD line and visualized using tissue harmonic imaging showing the ventricles and the circulation of liquor cerebrospinalis. The paper at hand deals with the question whether visualization of ventricles and circulation of liquor cerebrospinalis can be achieved using CEUS-Ventriculography without being hazardous to the patients.

13 patients were examined by an experienced investigator in 16 cases. First a transcranial ultrasound was performed followed by CEUS-Ventriculography. Using CEUS-Ventriculography we observed the circulation of liquor cerebrospinalis. Ventricle widths gained in transcranial ultrasound were compared to ventricle widths gained in native cCT, which was performed after CEUS-Ventriculography. In a period of 30 minutes after CEUS-Ventriculography we examined intraventricular pressure, blood pressure, ECG and oxygen saturation. In a period of 5 days before and after application of SonoVue® we analyzed composition of liquor cerebrospinalis and serum regarding changes (Leukocytes, CRP, PCT, LZZ, LPrt, LLak, LGlc/ BGlc) and monitored daily measured maximal body temperature.

We found no statistical differences in the ventricle widths in cCT and Ultrasound (III.Ventricle p-Value: 0,267; IV. Ventricle p-Value: 0,075; right anterior horn p-Value: 0,256; left anterior horn p-Value: 0,716; right lateral ventricle p-Value: 0,481; left lateral ventricle p-Value: 0,603). We were able to show the circulation of liquor cerebrospinalis in all 16 cases, in 15 cases we detected the craniospinal passage of the UCA. The Injection of the UCA was well tolerated without changes in intraventricular and arterial blood pressure, oxygen saturation and ECG. We neither found evidence for Ventriculitis after the Injection of the UCA in the follow-up examinations. For a cCT-Ventriculography a total sum of 148,39 € to 156,79 € is to be expected and takes around 40-50 minutes, whereas a CEUS-Ventriculography will only come to 93,85 € consuming about 6 minutes.

The significance of our results is limited by its comparatively small sample. Nevertheless we were able to present distinct results that show great potential for visualization of ventricles and circulation of liquor cerebrospinalis. We could not completely perform diagnostic of liquor and serum in all patients, since after CEUS-Ventriculography the EVD was often removed and patients were discharged.

Antibiotic therapy and infections are confounder, that may influence the registered parameters in liquor and serum. However the graphic presentation of these parameters shows no indication that intraventricular application of SonoVue® caused Ventriculitis. In order to achieve more precise results, further investigations with higher population are necessary.

9 ANHANG

9.1 LITERATURVERZEICHNIS

- Aryal, M., Arvanitis, C. D., Alexander, P. M., & McDannold, N. (2014). Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 72, 94–109. doi:10.1016/j.addr.2014.01.008
- Aschoff, A., & Unterberg, A. (2012). Überwachung des intrakraniellen Drucks und des zerebralen Perfusionsdrucks. In Stefan Schwab, P. Schellinger, C. Werner, A. Unterberg, & W. Hacke (Eds.), *Neurointensiv* (2. ed., pp. 63–73). Springer Verlag.
- Bartels, E. (1999a). Physikalische Grundlagen. In E. Bartels (Ed.), *Farbduplexsonographie der Hirnversorgenden Gefäße* (1. ed., pp. 2–35). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Bartels, E. (1999b). Physikalische Grundlagen. In *Farbduplexsonographie der Hirnversorgenden Gefäße* (1. ed., p. 3). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Bartels, E. (1999c). Physikalische Grundlagen. In *Farbduplexsonographie der Hirnversorgenden Gefäße* (1. ed., p. 6). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Becker, A., Kuhnt, D., Bakowsky, U., & Nimsky, C. (2012). Contrast-enhanced ultrasound ventriculography. *Neurosurgery*, 71(2 Suppl Operative), ons296–301; discussion ons301. doi:10.1227/NEU.0b013e31826a8a97
- Becker, D., & Rettenmaier, G. (2008). Fokale Leberveränderungen. In K. Seitz, A. Schuler, & G. Rettenmaier (Eds.), *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose, Band 1* (2. ed., pp. 73–165). Georg Thieme Verlag.
- Beckmann, U., Gillies, D. M., Berenholtz, S. M., Wu, A. W., & Pronovost, P. (2004). Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Medicine*, 30(8), 1579–1585. doi:10.1007/s00134-004-2177-9
- Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R., Diaz, L. A. P., Gropmann, A., Sohr, D., ... Piening, B. (2013). Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(38), 627–33. doi:10.3238/arztebl.2013.0627
- Bercault, N., Wolf, M., Runge, I., Fleury, J.-C., & Boulain, T. (2005). Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: A risk factor for ventilator-associated pneumonia. A matched cohort study. *Critical Care Medicine*, 33(11), 2471–2478. doi:10.1097/01.CCM.0000185644.54646.65
- Bering, E. (1951). A simplified apparatus for constant ventricular drainage. *Journal of Neurosurgery*, 8, 450–452.
- Berrington de González, A., & Darby, S. (2004). Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*, 363(9406), 345–51. doi:10.1016/S0140-6736(04)15433-0
- Böcher-Schwarz, H. G., & Perneczky, A. (2005). Aneurysmata der Hirnarterien. In D. Moskopp & H. Wassmann (Eds.), *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk* (1. ed., pp. 366–376). Schattauer.
- Bogdahn, U. M. D., Lau, W. M. D., & Hassel, W. Grad. Eng. Gunreben, G. M.D. Mertens, H. G. M.D. Brawanski, A. M. D. (1992). Continuous-Pressure Controlled, External Ventricular Drainage for Treatment of Acute Hydrocephalus—Evaluation of Risk Factors. *Neurosurgery*, 31(5), 898–904.

- Bracco Imaging. (2013). Fachinformationen Solutrast® 200M/250M, 1–4.
- Bracco International. (2012). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SONOVUE - Fachinformation*.
- Bracco International. (2014). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SONOVUE - Fachinformation*.
- Bracco International. (2015). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SONOVUE - Fachinformation*.
- Brock M., & H., D. (1984). Produktion und Resorption des Liquors. In H. Dietz, W. Umbach, & R. Wüllenweber (Eds.), *Klinische Neurochirurgie* (2. ed.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Bundesamt für Strahlenschutz. (2009). Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission. *BfS-Schriften*, 47. Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2009082154>
- Bundesamt für Strahlenschutz. (2013). Röntgendiagnostik: Schädlich oder nützlich. *Strahlenthemen*, Stand 16.10.2014. Retrieved from http://www.bfs.de/de/bfs/publikationen/broschueren/ionisierende_strahlung/medizin/S_TTH_Roentgen.html
- Burns. (1996). Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clinical Radiology*, 51, 50–55.
- Camacho, E. F., Boszczowski, I., Basso, M., Jeng, B. C. P., Freire, M. P., Guimarães, T., ... Costa, S. F. (2011). Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection*, 39(1), 47–51. doi:10.1007/s15010-010-0073-5
- Catala, V., Nicolau, C., Vilana, R., Pages, M., Bianchi, L., Sanchez, M., & Bru, C. (2007). Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *European Radiology*, 17(4), 1066–73. doi:10.1007/s00330-006-0444-6
- Clemens, P., & Zoller, W. G. (2007). Grundlagen. In M. Gross (Ed.), *Sonographie, Schritt für Schritt zur Diagnose* (1. ed., pp. 1–66). Elsevier Urban & Fischer.
- Della Martina, A., Meyer-Wiethe, K., Allémann, E., & Seidel, G. (2005). Ultrasound contrast agents for brain perfusion imaging and ischemic stroke therapy. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 15(3), 217–32. doi:10.1177/1051228405277342
- Delorme, S., Debus, J., & Jenderka, K.-V. (2012). *Duale Reihe: Sonografie* (3. ed.). Georg Thieme Verlag.
- Desser, T. S., & Jeffrey, R. B. (2001). Tissue harmonic imaging techniques: Physical principles and clinical applications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 22(1), 1–10. doi:10.1016/S0887-2171(01)90014-9
- Dietrich, C., Frey, H., & Greis, C. (2012). Grundlagen. In C. F. Dietrich (Ed.), *Ultraschall-Kurs, Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs* (6. ed., pp. 7–50). Deutscher Ärzte-Verlag Köln.
- Dijkmans, P. a, Visser, C. a, & Kamp, O. (2005). Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *European Journal of Echocardiography : The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 6(5), 363–6. doi:10.1016/j.euje.2005.02.003
- Dützmann, S. (2014). *Neurochirurgie BASICS* (2. ed.). Urban & Fischer München.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2004). Public Statement on

- Sonovue: New contraindication in patients with heart disease . Restriction of use to non-cardiac imaging, *EMEA/CPMP*/(May), 1–5.
- European Medicines Agency. (2004). Scientific Discussion of SonoVue, *CPMP/0053*/(October).
- Fatar, M., Stroick, M., Griebel, M., Alonso, A., Hennerici, M. G., & Daffertshofer, M. (2006). Brain temperature during 340-kHz pulsed ultrasound insonation: a safety study for sonothrombolysis. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(7), 1883–7. doi:10.1161/01.STR.0000226737.47319.aa
- Forssmann, & Heym. (1985). *Neuroanatomie* (4. ed.). Springer Verlag.
- Fritsch, M. J., & Schroeder, H. W. S. (2013). Endoscopic aqueductoplasty and stenting. *World Neurosurgery*, 79(2 Suppl), S20.e15–8. doi:10.1016/j.wneu.2012.02.013
- Furlow, B. (2009). Contrast-enhanced Ultrasound. *Radiologic Technology*, 80(6), 547S–561. Retrieved from <http://www.radiologictechnology.org/cgi/content/abstract/80/6/547S>
- Geleijnse, M. L., Nemes, A., Vletter, W. B., Michels, M., Soliman, O. I. I., Caliskan, K., ... Ten Cate, F. J. (2009). Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent. *Journal Of Cardiovascular Medicine Hagerstown Md*, 10(1), 75–77. doi:10.2459/JCM.0b013e328319bfba
- Gerber, J., Tumani, H., Kolenda, H., & Nau, R. (1998). Lumbar and ventricular CSF protein, leukocytes, and lactate in suspected bacterial CNS infections. *Neurology*, 51(6), 1710–1714. doi:10.1212/WNL.51.6.1710
- Gerner-Smidt, P., Stenager, E., & Kock-Jensen, C. (1988). Treatment of ventriculostomy-related infections. *Acta Neurochirurgica*, 91(1-2), 47–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3394547>
- Giesel, F. L., Delorme, S., Sibbel, R., Kauczor, H.-U., & Krix, M. (2009). Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions - an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography. *Ultraschall in Der Medizin Stuttgart Germany 1980*, 30(3), 259–268. doi:10.1055/s-0028-1109449
- Gressner, & Arndt. (2007). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Band 1*. Springer Verlag.
- Grote, W. (1986). Schädel-Hirn-Trauma. In *Neurochirurgie* (2. ed., p. 153). Georg Thieme Verlag.
- Harvey, C. J., Pilcher, J. M., Eckersley, R. J., Blomley, M. J. K., & Cosgrove, D. O. (2002). Advances in ultrasound. *Clinical Radiology*, 57(3), 157–77. doi:10.1053/crad.2001.0918
- Hof, & Dörries. (2009). *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag MLP.
- Hofmann, V., Deeg, K.-H., & Hoyer, P. F. (2005). *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie: Lehrbuch und Atlas* (3. ed.). Georg Thieme Verlag.
- Huttner, H. B., Nagel, S., Tognoni, E., Köhrmann, M., Jüttler, E., Orakcioglu, B., ... Bardutzky, J. (2007). Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, 38(1), 183–187. doi:10.1161/01.STR.0000251795.02560.62
- Huttner, H. B., Schwab, S., & Bardutzky, J. (2006). Lumbar Drainage for Communicating Hydrocephalus After ICH With Ventricular Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 0961(1), 193–196. doi:10.1385/Neurocrit.
- Jaspers, G., Pfister, N., Kinkel, R., & Michels, H. (2012). Kontrastmittelsonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 45, 2336–2339.
- Jungehulsing, G. J., Brunecker, P., Nolte, C. H., Fiebach, J. B., Kunze, C., Doepp, F., ... Schreiber, S. J. (2008). Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not

- affect the blood-brain barrier. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(1), 147–50. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.006
- Jüttler, E. (2012). Intrakranieller Druck (ICP). In H.-C. Diener & C. Weimar (Eds.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Georg Thieme Verlag.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2014). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).
- Kinoshita, M., McDannold, N., Jolesz, F. a, & Hynynen, K. (2006). Targeted delivery of antibodies through the blood-brain barrier by MRI-guided focused ultrasound. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(4), 1085–90. doi:10.1016/j.bbrc.2005.12.112
- Kiphuth, I. C., Huttner, H. B., Struffert, T., Schwab, S., & Köhrmann, M. (2011). Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurology*, 76(10), 858–62. doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2e0f
- Klopfenstein, J. D., Kim, L. J., Feiz-Erfan, I., Hott, J. S., Goslar, P., Zabramski, J. M., & Spetzler, R. F. (2004). Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *Journal of Neurosurgery*, 100(2), 225–9. doi:10.3171/jns.2004.100.2.0225
- Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. (2011). Intrazerebrale Blutung. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (4. ed., Vol. 90000, pp. 1–14).
- Korinek, a-M., Reina, M., Boch, a L., Rivera, a O., De Bels, D., & Puybasset, L. (2005). Prevention of external ventricular drain--related ventriculitis. *Acta Neurochirurgica*, 147(1), 39–45; discussion 45–6. doi:10.1007/s00701-004-0416-z
- Kossoff, G. (1987). Diagnostic Ultrasound- the view from down under. *Clinical Ultrasound*, 6, 144–149.
- Kretschmer, H. (1971). Aus der Geschichte des Hydrocephalus. In H. Dieckhoff, J., Harnapp, G., Liebe, S., Merrem, G., Ocklitz (Ed.), *Pädiatrie und Grenzgebiete* (pp. S.197–205, Band 10). Akademie-Verlag Berlin.
- Kunz, U. (2005). Liquor. In M. D. & W. H. (Eds.), *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk* (pp. 490–500). Stuttgart , New York: Schattauer.
- Leppek, R. (2014). *Röntgendiagnostik- Epidemiologie*. (M. Behe, H. Höffken, R. Pater, B. Keil, R. Leppek, H. Merte, ... M. Walz, Eds.) *Skript "Aktualisierung der Fachkunde/ Kenntnisse im Strahlenschutz gemäß § 18A RÖV"*, Fortbildungsveranstaltung in Treya. Marburg: Qualitätsverbund Strahlenschutzkursstätten, TransMIT-ZARF.
- Lozier, A. P., Sciacca, R. R., & D, E. S. (2002). Ventriculostomy-related Infections: A Critical Review of the Literature. *Neurosurgery*, 51(1), 170–182. doi:10.1227/01.NEU.0000017465.78245.6C
- Lundberg, N. (1960). Lundberg N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*, 36, 1–193.
- Lyke, K. E., Obasanjo, O. O., Williams, M. a, O'Brien, M., Chotani, R., & Perl, T. M. (2001). Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(12), 2028–33. doi:10.1086/324492
- McDannold, N., Vykhodtseva, N., & Hynynen, K. (2008). Blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound and circulating preformed microbubbles appears to be characterized by the mechanical index. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(5), 834–40.

doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.016

Meairs, S., & Alonso, A. (2007). Ultrasound, microbubbles and the blood-brain barrier. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 93(1-3), 354–62.

doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.019

Meairs, S., Daffertshofer, M., Neff, W., Eschenfelder, C., & Hennerici, M. (2000). Pulse-inversion contrast harmonic imaging : ultrasonographic assessment of cerebral perfusion, 355, 550–551.

Merrem, B. (1970). Die Ventrikeldrainage. *Zbl. Neurochir.*, 31, 127–148.

Meyer-Wiethe, K., Sallustio, F., & Kern, R. (2009). Diagnosis of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 27 Suppl 2(suppl 2), 40–7. doi:10.1159/000203125

Milhorat, T. H. (1987). *Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas*. New York: Neuroscience Society of New York.

Miller, Averkiou, Brayman, A. a, & Everbach, E. C. (2008). Bioeffects Considerations for AIUM Consensus Report on Potential Bioeffects of Diagnostic Ultrasound. *Ultrasound*, 27(4), 611–632. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359911>

Moskowitz, S. I., Davros, W. J., Kelly, M. E., Fiorella, D., Rasmussen, P. a, & Masaryk, T. J. (2010). Cumulative radiation dose during hospitalization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 31(8), 1377–82. doi:10.3174/ajnr.A2132

N. McDannold, Vykhodtseva, N., & Hynynen, K. (2006). Targeted disruption of the blood–brain barrier with focused ultrasound: association with cavitation activity. *Physics in Medicine and Biology*, 51, 793–807.

O’Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. a, Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O., ... Saint, S. (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(9), e162–93. doi:10.1093/cid/cir257

Pampus, F. (1953). Zur Technik der Ventrikeldrainage. *Zentralblt. Neurochir.*, 13, 219–223.

Piek, J. (1999a). Intrakranielle Druck- zerebraler Perfusionsdruck. In J. Piek & A. Unterberg (Eds.), *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin* (pp. 51–65). W. Zuckerschwerdt Verlag München.

Piek, J. (1999b). Intrakranieller Druck- zerebraler Perfusionsdruck. In J. Piek & A. Unterberg (Eds.), *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin von* (p. 52). W. Zuckerschwerdt Verlag München.

Piscaglia, F., Nolsøe, C., Dietrich, C. F., Cosgrove, D. O., Gilja, O. H., Bachmann Nielsen, M., ... Weskott, H. P. (2012). The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 33(1), 33–59. doi:10.1055/s-0031-1281676

Postert, T., Federlein, J., Przuntek, H., & Buttnik, T. (1997). Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 23(6).

Prange, H., & Bitsch, A. (2004). Akute entzündliche Erkrankungen. In H. Prange & A. Bitsch (Eds.), *Neurologische Intensivmedizin, Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke Units* (pp. 57–58). Georg Thieme Verlag.

Quenot, J., Milési, C., Cravoisy, A., Capellier, G., Mimoz, O., Fourcade, O., & Gueugniaud, P.

- (2012). Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns) recommendations of the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), the Société Française d ' Anesthésie et de Réanimation (SFAR), and the Société Française de Médecine d , 1–6.
- Rappaport, Z. H., & Shalit, M. N. (1989). Perioperative External Ventricular Drainage in Obstructive Hydrocephalus Secondary to Infratentorial Brain Tumours. *Acta Neurochirurgica, Wien*, 96, 118–121.
- Reiber, H. (2006). Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion. In B. Wildemann, H. Reiber, & P. Oschmann (Eds.), *Neurologische Labordiagnostik* (1. ed., pp. 5–9). Georg Thieme Verlag.
- Rickels, E. (2009). [Monitoring intracranial pressure. Indication, limits, practice]. *Der Anaesthetist*, 58(4), 398–404. doi:10.1007/s00101-009-1523-2
- Schirmer, M. (2005). Hydrozephalus. In *Neurochirurgie* (10. ed., pp. 277–287). Urban & Fischer.
- Schneider, M. (1999). SonoVue , a new ultrasound contrast agent. *European Radiology*, 9, 347–348.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2012). *Prometheus Lernatlas: Kopf, Hals und Neuroanatomie* (3. ed.). Georg Thieme Verlag.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2006). *Prometheus: Kopf und Neuroanatomie, Lernatlas der Anatomie* (1. ed.). Georg Thieme Verlag.
- Seidel, G., Meyer-Wiethe, K., Berdien, G., Hollstein, D., Toth, D., & Aach, T. (2004). Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 35(5), 1107–11. doi:10.1161/01.STR.0000124125.19773.40
- Sodickson, A., Baeyens, P. F., Andriole, K. P., Prevedello, L. M., Nawfel, R. D., Hanson, R., & Khorasani, R. (2009). Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*, 251(1), 175–84. doi:10.1148/radiol.2511081296
- Sommer, J. B., Gaul, C., Heckmann, J., Neundörfer, B., & Erbguth, F. J. (2002). Does lumbar cerebrospinal fluid reflect ventricular cerebrospinal fluid? A prospective study in patients with external ventricular drainage. *European Neurology*, 47(4), 224–232. doi:10.1159/000057904
- Speck, V., Staykov, D., Huttner, H. B., Sauer, R., Schwab, S., & Bardutzky, J. (2011). Lumbar catheter for monitoring of intracranial pressure in patients with post-hemorrhagic communicating hydrocephalus. *Neurocritical Care*, 14(2), 208–15. doi:10.1007/s12028-010-9459-6
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie Struktur und Funktion* (5. ed.). Elsevier Urban & Fischer.
- Valentino, M., Pavlica, P., Maria, A., Labate, M., & Lima, M. (2008). Blunt Abdominal Trauma : Diagnostic Performance of Contrast- enhanced US in Children, 246(3), 903–909.
- Waydhas, C. (1999). Intrahospital transport of critically ill patients. *Critical Care (London, England)*, 3(5), R83–9. doi:10.1186/cc362
- Weiss, H. (2012). Geschichte und Entwicklung der Ultraschall Diagnostik. In C. F. Dietrich (Ed.), *Ultraschall-Kurs, Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs* (6. ed., pp. 1–5). Deutscher Ärzte-Verlag Köln.
- Welkoborsky, H.-J. (2013). Physikalische Grundlagen der Ultraschall Diagnostik. In H.-J. Welkoborsky, P. Jecker, J. Maurer, & W. J. Mann (Eds.), *Ultraschall Diagnostik Kopf-Hals* (pp. 18–35). Georg Thieme Verlag.

- Whittingham, T. a. (1999). Tissue harmonic imaging. *European Radiology*, 9(S3), S323–S326. doi:10.1007/PL00014065
- Wijnhoud, A. D., Franckena, M., van der Lugt, A., Koudstaal, P. J., & Dippel, E. D. W. J. (2008). Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(6), 923–9. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2007.11.022
- Wilson, B., Leblond, F., & Paulsen, K. (2014). Intraoperative cerebral glioma characterization with contrast enhanced ultrasound. *Neurosurgery*, 61(1), 227–228.
- Zettl, U., Lehmitz, R., & Mix, E. (2005). Liquorveränderungen nach Eingriffen. In U. Zettl, R. Lehmitz, & E. Mix (Eds.), *Klinische Liquordiagnostik* (2. ed., pp. 457–458). Walter de Gruyter.

9.2 FORMELVERZEICHNIS

Formel 1 Liquorabsorptionsrate	9
Formel 2 Monro-Kellie-Doktrin	10
Formel 3 Zerebraler Perfusionsdruck	11
Formel 4 Impedanz	24
Formel 5 Laufzeitmessung im Ultraschall	24
Formel 6 Dopplerformel	25

9.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Hirndrucksteigerung	10
Abbildung 2 Interaktion von Ultraschall und Microbubbles	27
Abbildung 3 Boxplots der Ventrikelweiten aus US und cCT im Vergleich	56
Abbildung 4 Vorderhörner, III. Ventrikel und Aquädukt in der CEUS	58
Abbildung 5 Seitenventrikel in der CEUS	58
Abbildung 6 Hirnstamm in der CEUS	59
Abbildung 7 Grafische Darstellung der Leukozyten	62
Abbildung 8 Grafische Darstellung des C-reaktiven Proteins	62
Abbildung 9 Grafische Darstellung des Procalcitonins	63
Abbildung 10 Grafische Darstellung der maximalen Körpertemperatur	63
Abbildung 11 Grafische Darstellung der Liquorzellzahl	64
Abbildung 12 Grafische Darstellung des Liquorpoteins	64
Abbildung 13 Grafische Darstellung des Liquorlaktats	65
Abbildung 14 Grafische Darstellung des Verhältnisses von Liquorglukose zu Blutglukose	65
Abbildung 15 Insonationswinkel des transkraniellen Ultraschalls in transversaler Schnittebene	71

9.4 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Normwerte des intrakraniellen Druckes	10
Tabelle 2 Patientenkollektiv	32
Tabelle 3 Normwerte der serologischen Diagnostik und Liquordiagnostik	37
Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichung der Ventrikelweiten aus US und cCT	55
Tabelle 5 t-Test der Ventrikelweiten aus US und cCT	56
Tabelle 6 Mittelwerte der Liquor- und Serumdiagnostik vor und nach CEUS-Ventrikulographie	60
Tabelle 7 Kostenanalyse, KM-cCT und CEUS-Ventrikulographie im Vergleich	68

9.5 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren

Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, A. Becker, K. Becker, S. Becker, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Fritz, Görg, Gress, Grundmann, Hertl, Hofmann, Hoyer, Hundt, Kann, Kircher, Klose, König, Kolb-Niemann, S. Köhler, Koolman, Kruse, Kühnert, Kussin, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, D. Müller, R. Müller, U. Müller, Neubauer, Nimsky, Oertel, Oliver Pagenstecher, Preisig-Müller, Renz, del Rey, Richter, Riera Knorrenschild, Röhm, Rose, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, J. Schneider, Schratt, Sekundo, Steiniger, Teymoortash, T. Wagner, U. Wagner, Weihe, Werner, Wilhelm und Wulf.

9.6 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Nimsky nicht nur für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Marburg promovieren zu können, sondern auch für die stetige Unterstützung und das zügige Bearbeiten meiner Anliegen.

Herrn Dr. Becker danke ich für die konstante und aufmerksame Betreuung meiner Promotion, für seine Hilfestellungen, für die Geduld und Zuwendung beim Beantworten der vielen Fragen und dafür, dass ich mich immer an ihn wenden konnte.

Meiner Familie und meinem Mann danke ich für die Geduld während der Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne deren entlastende Unterstützung wäre es mir nicht gelungen, diese Arbeit fertigzustellen.